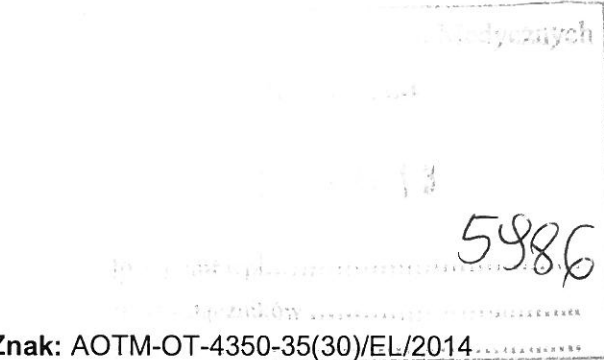


Warszawa, 13 listopada 2014 r.

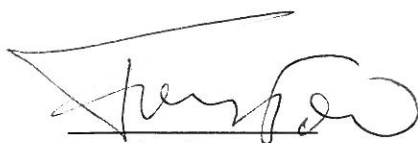
Sz. P. Prezes Wojciech Matuszewicz
Agencja Oceny Technologii Medycznych
ul. Krasickiego 26
02-611 Warszawa


Znak: AOTM-OT-4350-35(30)/EL/2014

Szanowny Panie Prezesie

W nawiązaniu do faxu oraz korespondencji mailowej z dnia 07.11.2014 dotyczącego przekazania Wnioskodawcy analizy weryfikacyjnej AOTM dla produktu leczniczego Betmiga (mirabegron) przedstawiamy w załączniku uwagi do analizy na wskazanym Formularzu - załączniku nr 1 do Zarządzenia Prezesa AOTM nr 18/2012.

Z wyrazami szacunku,



Mirosław Fila

Załącznik:

- 1) Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i analiz wnioskodawcy, załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa AOTM nr 18/2012.

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Osmańska 14, 02-823 Warszawa

tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego

dla m. st. Warszawy – XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928

NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych
i analiz wnioskodawcy¹

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	AOTM-OT-4350-35/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Betmiga (mirabegron) we wskazaniu: II linia leczenia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

.....
Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....
Czego dotyczy DKI:

- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: ...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

⁴ niepotrzebne skreślić

.....
.....
.....
.....

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

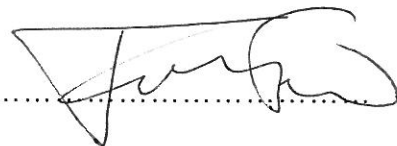
Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 *ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

13.11.2014



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3.1.3., strony 26-27	Założono, iż wyniki z badania <i>Nitti 2013b</i> dot. zastosowania mirabegronu u chorych mężczyzn z objawami z dolnego odcinka dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i> , LUTS) oraz przeszkodą podpęcherzową (ang. <i>bladder outlet obstruction</i> , BOO) mogą stanowić uzupełnienie danych w ramach analizy bezpieczeństwa. W badaniu tym wskazano, iż u badanych chorych mogły występować objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego, jednakże nie wskazano dokładnych informacji na ten temat. Ponadto objawy OAB zostały ocenione jako dodatkowe punkty końcowe. Argumentem potwierdzającym decyzję o włączeniu badania <i>Nitti 2013b</i> było włączenie omawianego badania do przeglądu systematycznego <i>Rossanese 2014</i> , który dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu w leczeniu OAB (szczegółowy opis przeglądu znajduje się w rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.).
Rozdział 3.3.3.,strona 46	Wyniki dotyczące średniej zmiany ciśnienia tętniczego w pomiarach przed i po południu oraz średniej zmiany tętna w pomiarach przed i po południu względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>SYMPHONY</i> znajdują się w suplemencie do publikacji <i>Abrams 2014 (Supplemental Table 2 – Patient-recorded vital signs)</i>
Rozdział 4.4., str. 54	Odsetek chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, stosujących lek Betmiga® w obniżonej dawce 25 mg/dobę w wysokości 4,52% zaczerpnięto z publikacji <i>Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych (Medycyna Praktyczna, Kraków 2012)</i> ze strony 1 407.
Rozdział 4.4., str. 54-55, rozdział 4.5.4.	<p>Według analityków Agencji sposób obliczenia wartości użyteczności w analizie ekonomicznej był nieprawidłowy. W analizie weryfikacyjnej zasugerowano, że środek przedziału <9;12> to średnia z liczb 9 i 11, czyli 10 (i analogicznie dla pozostałych przedziałów). Jest to jednak założenie błędne. Przede wszystkim dane z badań <i>Hakkaart 2009</i> i <i>Kobelt 1998</i> przedstawiono w sposób następujący: dla danego przedziału liczby symptomów podano jedną wartość użyteczności. Chcąc przedstawić użyteczność w sposób liniowy, wartości interwałowe liczby symptomów należało przedstawić liniowo. Zgodnie z definicją funkcji liniowej, jest ona zawsze ciągła, a więc jej zmienne są liczbami rzeczywistymi, a nie jedynie całkowitymi. Stąd też do równania regresji wybrano środki przedziałów, których krańce są liczbami rzeczywistymi. I tak krańcem przedziału <9;12> są liczby 9 i 11,(9), czyli w przybliżeniu 12 (liczba 12 jest granicą ułamka nieskończonego 11,(9)), a nie liczba 11, jak wskazują analitycy AOTM (nie ma powodu ograniczać średniej liczby symptomów u chorych do liczby całkowitej, również w badaniach klinicznych liczba symptomów nie była liczbą całkowitą).</p> <p>W związku z tym, <u>przyjęte w analizie ekonomicznej środki przedziałów są prawidłowe</u>. Dla pierwszego i ostatniego przedziału założono zmianę proporcjonalną.</p> <p>W odniesieniu do stopnia „0”, tj. w przypadku braku symptomów (czyli u osoby zdrowej) uwzględniono, że jakość życia będzie równa jakości życia w populacji generalnej w Polsce, która wynosi 0,91 (na podstawie Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., <i>Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study</i>, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2010,120(7-8): 276-281). Brak założenia o stopniu „0” jest dużym ograniczeniem, gdyż nieuwzględnienie tego stanu powoduje, że nachylenie krzywej użyteczności jest definiowane jedynie informacjami o jakości życia chorych i tym samym jakość życia osób zdrowych (modelowana na podstawie danych dostępnych dla osób chorych) byłaby zaniżona i niezgodna z jakością życia osób zdrowych w Polsce.</p> <p>W związku z powyższym, <u>obliczenia przedstawione w analizie ekonomicznej należy uznać za prawidłowe</u>.</p>
Rozdział 4.4., str. 55	Wpisany błędny współczynnik dopasowania nie wpływa na żadne obliczenia i wyniki analizy ekonomicznej. Dodatkowo, na wykresie oraz w dokumencie podano prawidłowy współczynnik dopasowania.
Rozdział 4.4., str. 55	<p>W modelu ekonomicznym rozważono mało prawdopodobny, hipotetyczny scenariusz, uwzględniający, że chorzy z zaburzeniami czynności nerek, w przypadku których zaleca się stosowanie obniżonej dawki 25 mg raz na dobę, otrzymują dawkowanie dla populacji ogólnej pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym, tj. 50 mg raz na dobę (według <i>ChPL Betmiga®</i>); wynik dla chorych stosujących dawkę 25 mg jest analogiczny jak wynik analizy podstawowej (dla dawki 50 mg), nie był on więc dodatkowo prezentowany w analizach.</p> <p>Wariant uwzględniający dawkowanie u chorych z zaburzeniami czynności nerek takie, jak w populacji ogólnej, jest założeniem skrajnym i można go traktować jedynie teoretycznie, jako dodatkową analizę. Ponadto, wariant ten pokazuje wynik opłacalności przy założeniu ceny MIR szacowanej na podstawie ceny dawki 25 mg. Jest to konserwatywne oraz teoretyczne podejście, dlatego też wyniki dla tego</p>

	wariantu przedstawiono w analizie dodatkowej, a nie podstawowej.
Rozdział 5.2., str. 63	Odsetek chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, stosujących lek Betmiga® w obniżonej dawce 25 mg/dobę w wysokości 4,52% zaczerpnięto z publikacji <i>Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych</i> (Medycyna Praktyczna, Kraków 2012) ze strony 1 407.
Rozdział 5.2., str. 64	W analizie wpływu na budżet rozważono mało prawdopodobny, hipotetyczny scenariusz, uwzględniający, że chorzy z zaburzeniami czynności nerek, w przypadku których zaleca się stosowanie obniżonej dawki 25 mg raz na dobę, otrzymują dawkowanie dla populacji ogólnej pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym, tj. 50 mg raz na dobę (według <i>ChPL Betmiga®</i>). Wariant ten jest założeniem skrajnym i można go traktować jedynie teoretycznie, jako dodatkową analizę zakładającą możliwość przyjmowania pełnej zalecanej dawki w postaci dwóch mniejszych, dostępnych do stosowania, prezentacji leku, również w warunkach odejścia od zaleceń dotyczących dawkowania w grupie chorych z niewydolnością nerek. Ponadto, wariant ten pokazuje wynik analizy wpływu na budżet przy założeniu ceny MIR szacowanej na podstawie ceny dawki 25 mg. Jest to konserwatywne oraz teoretyczne podejście, dlatego też wyniki dla tego wariantu przedstawiono w analizie dodatkowej, a nie podstawowej.

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli,	Uwagi

⁵ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.