

**Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Sekretariat

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM: 11- 2 1</b>	
<b>Numer:</b>	AOTM-OT-4351-29/2014
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C 61)”. Dołączony załączników podpisanych: 6199

*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 AOTM<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)<sup>3</sup>** – 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,**

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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 pożyciu<sup>4</sup>, 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.*

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

<sup>4</sup> 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 21.11.2014 Anna Szuruk



## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3.1.5., strona 24	<p>Wnioskowanie w zakresie wyższej skuteczności klinicznej ENZ względem ABI oparte jest przede wszystkim na wynikach porównania pośredniego, które wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena na podstawie PSA i ocena radiologiczna), nie wykazując jednocześnie istotnych statystycznie różnic w zakresie OS. Istnieją zatem podstawy do wnioskowania o braku klinicznie istotnych różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami, przy czym faktem jest, że jest to podejście skrajnie konserwatywne. W interpretacji wyników porównania pośredniego należy uwzględnić czynniki, które z dużym prawdopodobieństwem wpłynęły na niedoszacowanie różnic w efektywności klinicznej rozpatrywanych interwencji (stan wyjściowy pacjentów włączonych do rozpatrywanych prób klinicznych, różnice w długości okresu raportowania zdarzeń niepożądanych). Istnieją mocne podstawy do wnioskowania, że populacja pacjentów zakwalifikowana do badania AFFIRM była bardziej obciążona. Należy podkreślić, że wnioskowanie w zakresie różnic w efektywności klinicznej ENZ i ABI oparto przede wszystkim na wynikach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej (istotne statystycznie różnice w zakresie PFS), a opisane czynniki (obciążenie próby, długość okresu raportowania punktów końcowych) stanowią wyłącznie argumentację dodatkową, której nie można pominąć w przypadku interpretacji wyników porównania pośredniego.</p> <p>Mając na względzie homogeniczność badań, wnioskowanie ilościowe (porównanie pośrednie) obarczone jest stosunkowo niewielką niepewnością. Wyniki porównania w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wskazują jednoznacznie na przewagę ENZ względem ABI. Należy podkreślić, że analiza jakościowa stanowi wzmocnienie wnioskowania ilościowego. Wnioski z analizy jakościowej wskazują na gorszy stan wyjściowy pacjentów stosujących ENZ oraz dłuższy okres raportowania zdarzeń niepożądanych. Należy uznać, że wnioski z przeprowadzonej analizy ilościowej i jakościowej wzajemnie się dopełniają, tym samym przeprowadzenie wyłącznie ilościowej czy jakościowej analizy jest nieuzasadnione. Nawiązując do przytoczonego przykładu (ocena jakości życia) w opinii analityków okresy obserwacji wynoszące 14,4 m-ca oraz 20,2 m-ca nie upoważniają do polegania wyłącznie na porównaniu ilościowym uzyskanych wyników (czyli na porównaniu pośrednim). Wykonanie dodatkowo oceny jakościowej jest uzasadnione i na podstawie wyników tej oceny wysnuwane są wnioski. Wnioski są odmienne ze względu na odniesienie się w pierwszej kolejności do wyników porównania ilościowego, a następnie do wyników porównania jakościowego, nie jest to natomiast związane z niekonsekwencją wnioskowania.</p> <p>Zidentyfikowane rozbieżności w okresach obserwacji i charakterystyce chorych nie mogą pozostać jedynie wskazane, bez wpływu na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych terapii. Pokazanie trendu, z jakim należy interpretować wyniki jest wg analityków w pełni uzasadnione.</p>
Rozdział 4.3., tabela 25., strona 36	<p>Nie ma podstaw dla kwestionowania techniki analitycznej przyjętej na rzecz scenariusza podstawowego analizy ekonomicznej - dominacja ENZ względem ABI. Mając na względzie wyniki i wnioski z analizy klinicznej oraz zestawienie kosztów stosowania rozpatrywanych terapii, <b>wnioskowanie o dominacji ENZ względem ABI jest w pełni uzasadnione</b>. W świetle braku możliwości wykonania CUA (odstąpienie od prezentacji wyników analizy ekonomicznej w postaci QALY/LYG) przyjęte podejście analityczne należy uznać za właściwe.</p> <p>Wnioskowanie o konieczności zestawienia wyników w postaci QALY/LYG, w świetle wykazanej dominacji ENZ względem ABI jest błędem: <i>"Ponadto w celu przeprowadzenia powyższego wnioskowania analiza powinna zawierać zestawienie wyników w postaci QALY bądź LYG oszacowanych w horyzoncie umożliwiającym odzwierciedlenie różnic pomiędzy technologiami. żadne z powyższych nie zostało przedstawione w analizach wnioskodawcy."</i></p> <p>Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego jest konieczne w odniesieniu do porównania terapii gorszej i tańszej z terapią lepszą, ale także droższą.</p>
Rozdział 4.3., tabela 25., strona 37	<p>Uwzględnienie innego niż dożywotni horyzontu czasowego zostało dokładnie wyjaśnione w części ekonomicznej raportu i jest zasadne dla przyjętej techniki analitycznej.</p>
Rozdział 4.3., strona 37	<p>Przeprowadzenie oceny kosztów leczenia w horyzoncie czasowym umożliwiającym odzwierciedlenie różnic w efektywności klinicznej ENZ oraz ABI <b>jest podejściem dyskryminującym technologię skuteczniejszą</b>. Kontynuacja terapii do progresji choroby wiąże się z dłuższym czasem pozostawania na terapii ENZ, co w sposób oczywisty przekłada się na wyższe różnice w kosztach stosowania ENZ względem ABI.</p> <p>Należy podkreślić, że <b>zastosowanie leków w dłuższym horyzoncie czasowym zostało uwzględnione w analizie wpływu na budżet</b>. W ramach BIA przyjęto założenie o stosowaniu leków do progresji choroby, co w rezultacie przełożyło się na wyższe koszty leczenia z zastosowaniem ENZ.</p>
Rozdział 4.3., strona 37	<p>Zgodnie z przyjętymi założeniami przedstawiono koszty leczenia w horyzoncie miesięcznym (równie dobrze mogłyby to być koszty dobowe lub tygodniowe) co dowodzi, że stosowanie ENZ jest tańsze niż stosowanie ABI. Przedstawienie kosztów całkowitych nie było celem niniejszego opracowania. Z faktu, że chorzy dłużej stosują leczenie ENZ wynika, że dłużej na to leczenie odpowiadają, co należy traktować jako korzyść ze stosowania tego leku, świadcząca o jego dominacji nad ABI. Przeprowadzenie oceny kosztów leczenia w horyzoncie czasowym umożliwiającym odzwierciedlenie różnic w efektywności klinicznej ENZ oraz ABI <b>byłoby podejściem dyskryminującym technologię skuteczniejszą</b>.</p>
Rozdział 4.3., strona 37	<p>Przyjęcie w analizie wrażliwości skrajnie konserwatywnego założenia, polegającego na braku różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi technologiami medycznymi nie stoi w sprzeczności z żadnymi założeniami analizy podstawowej, w tym w szczególności z założeniem dotyczącym utworzenia nowej grupy limitowej. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ENZ względem ABI wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie PFS przy jednoczesnym braku istotnych statystycznie różnic w zakresie OS. <b>Wnioskowanie o braku klinicznie istotnych różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami stanowi zatem uzasadnienie dla przeprowadzenia CMA jako skrajnego scenariusza analizy wrażliwości</b>. Należy podkreślić, że założenie o braku różnic w efektywności klinicznej ENZ i ABI stanowi <b>scenariusz graniczny w zasadniczy sposób zmniejszający ryzyko podjęcia błędnej decyzji refundacyjnej</b> - przyjmując wyniki analizy klinicznej w najbardziej konserwatywnym podejściu, decyzję refundacyjną można oprzeć na wynikach CMA. <b>Mając na względzie wyższą efektywność kliniczną ENZ, powyższe założenie należy uznać za skrajnie konserwatywne, pozwalające jednak określić granice wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej</b>.</p>



	Spełnienie warunków utworzenia nowej grupy limitowej jest ściśle powiązane z wariantem podstawowym analizy.
Rozdział 4.4.4. tabela 27., strona 39; Rozdział 5.2., tabela 30.	Do oszacowania kosztu leku Zytiga na rzecz analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet <b>wykorzystano dane z aktualnego na czas składania wniosku obwieszczenia MZ</b> . Przyjęte w AWA podejście do oszacowania kosztu leku Zytiga bazuje natomiast na danych z komunikatów DGL NFZ wskazujących na rzeczywistą kwotę refundacji leku opublikowanych po dniu złożenia wniosku refundacyjnego Xtandi. <b>W związku z tym wnioskodawca w dniu składania wniosku nie mógł znać kosztów refundacji leku Zytiga z komunikatów DGL NFZ.</b> Oparcie kalkulacji kosztów leku Zytiga na komunikatach DGL prowadzi zatem do porównania rzeczywistych kosztów leku Zytiga i teoretycznych kosztów produktu leczniczego Xtandi. <b>Warto także zauważyć, że dane kosztowe ABI prezentowane w AWA opierają się na różnych wartościach ceny efektywnej leku Zytiga, co może wskazywać na duże trudności z ustaleniem ostatecznej wartości ceny efektywnej tego leku. W tej sytuacji Wnioskodawca nie miałby żadnych możliwości uzyskania wiarygodnej wartości ceny efektywnej komparatora, której mógłby użyć w analizie ekonomicznej i finansowej.</b> Jednocześnie Wnioskodawca proponując schemat podziału ryzyka dąży do utrzymania ceny efektywnej ENZ nie wyższej niż cena efektywna ABI i utrzymaniu dominacji ENZ względem ABI. Taka strategia Wnioskodawcy w trakcie negocjacji cenowych pozwoli utrzymać dominację ENZ względem ABI także po objęciu refundacją Xtandi. Wnioskodawca zdaje sobie sprawę, że ostateczna cena efektywna Xtandi będzie efektem negocjacji cenowych i podkreśla otwartość na rozwiązania, które przyspieszą udostępnienie polskim pacjentom leku Xtandi.
Rozdział 5.2., tabela 30.	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte w oparciu o najlepsze dostępne dane (plany sprzedażowe Zamawiającego poparte ankietą przeprowadzoną wśród ekspertów klinicznych). Podkreślono przy tym, że nie istnieją jeszcze dojrzałe dane sprzedażowe ani refundacyjne z rynków innych krajów europejskich, które mogłyby posłużyć jako referencja (lek zarejestrowany w II połowie 2013 roku). Ponadto dla zmian w rynku została przeprowadzona analiza wrażliwości. Przedstawienie analizy wrażliwości w szerszym zakresie wiązałoby się z przyjęciem alternatywnych wartości, dla których nie istnieją referencje; w związku z czym wartość informacyjna wynikająca z takiej analizy wrażliwości byłaby bardzo ograniczona i niemożliwa do wykorzystania w procesie decyzyjnym.
Rozdział 5.3.2., strony 44-46	Analitycy AOTM w swoich własnych obliczeniach nie podali żadnych referencji dla testowanych udziałów w rynku leku Xtandi. Czysto hipotetyczne wielkości przekładają się na wyniki o ograniczonej wiarygodności (z uwagi na prawdopodobieństwo ich wystąpienia, którego nie można w żaden sposób określić), przez co nie mają dodatkowej wartości informacyjnej.

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>5</sup>

#### 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

<sup>5</sup> 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.)

--	--

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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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