

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	AOTM-BP-4351-3-2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego” Analiza weryfikacyjna

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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,**
- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.~~

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.)

.....
.....
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 10.12.2014 M. Siwach

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

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Tabela 45., str. 77	<p>„Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? NIE. Analizę przeprowadzono w horyzoncie 13 miesięcy, powołując się na wyniki badania Sokołowska-Wojdyło 2014.” Odpowiedź: Przyjęcie ograniczonego horyzontu czasowego podyktowane było przede wszystkim brakiem wiarygodnych danych umożliwiających modelowanie w horyzoncie dożywotnym, ale także przyjętą techniką analityczną (minimalizacja kosztów).</p>
Tabela 45., str. 77	<p>„Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? TAK/NIE. W ramach kosztów leczenia działań niepożądanych nie uwzględniono kwasów tłuszczowych omega-3, ponieważ „nie znajdują się one w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. Należy jednak zwrócić uwagę, że koszt takiego preparatu może być istotny z punktu widzenia pacjenta, a zatem powinien być uwzględniony w analizie z perspektywy wspólnej. Z drugiej strony, wobec przyjęcia jako komparatora tej samej technologii medycznej z innym sposobem finansowania, koszty inne niż koszty ocenianego leku nie są kosztami różnicowymi i nie wpływają na wyniki analizy.” Odpowiedź: Koszty kwasów tłuszczowych omega-3 nie zostały uwzględnione, ponieważ nie są refundowane. Poza tym, uwzględniono koszty innych leków refundowanych, które wynoszą jedynie ok 100-200 zł na 1 pacjenta, a dodanie kosztów kwasów omega-3 zwiększyło by ten koszt w niewielkim stopniu. Są to wartości zaniedbywalne w zestawieniu z podstawowym kosztem ocenianej terapii.</p>
Tabela 49., str. 83	<p>„Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? ? Oszacowania oparto na opinii 2 ekspertów klinicznych, co oznacza duży stopień niepewności. Założono brak zmiany w wielkości populacji leczzonej beksarotenenem w s. nowym w stosunku d s. istniejącego, co także jest obarczone dużym stopniem niepewności. Wnioskodawca nie przytoczył np. danych z innych krajów, gdzie oceniania technologia jest refundowana na podobnych zasadach – jaki odsetek pacjentów jest leczonych danym lekiem. Brak jednak dobrych danych epidemiologicznych do weryfikacji. (komentarz analityka pod tabelą)” Odpowiedź: W analizie przyjęto, że zmiana sposobu finansowania beksarotenu nie spowoduje zmiany prognozowanych liczebności chorych z MF i SS leczonych beksarotenenem w porównywanych scenariuszach (chemioterapia niestandardowa vs program lekowy). Po pierwsze, należy mieć na uwadze treść rekomendacji Prezesa AOTM (AOTM 198/2014), z której wynika, że stosowanie beksarotenu jest zasadne także w pierwszej linii leczenia chorych z ziarniniakiem grzybiastym oraz chorobą Sezary’ego. Ponieważ charakter świadczenia „chemioterapia niestandardowa” dopuszcza stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie można wykluczyć, że finansowanie beksarotenu w innej formie, niż program lekowy, byłoby możliwe także w 1 linii leczenia CTCL, co może zwiększać przyrost liczby leczonych tym lekiem w scenariuszu aktualnym. Z drugiej strony można oczekiwać, iż wdrożenie programu lekowego dedykowanego dla beksarotenu zwiększy jego dostępność i więcej chorych będzie otrzymywać takie leczenie, jednakże program lekowy wprowadza zawężenie populacji docelowej (zgodnej z ChPL) do chorych w stadium zaawansowania choroby 1B i powyżej według klasyfikacji TNM. Te dwa mechanizmy powinny wzajemnie się znosić i można przyjąć, że łączna liczba leczonych w obu porównywanych scenariuszach będzie podobna. Biorąc pod uwagę stosunkowo niewielką liczebność populacji docelowej, można oczekiwać, że nawet w przypadku nieobecności programu lekowego, i tak wszyscy chorzy, którzy wymagają leczenia otrzymaliby beksaroten w ramach chemioterapii niestandardowej.</p>
Tabela 49., str. 83	<p>„Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? TAK/NIE W AE, podobnie jak w BIA, przyjętym komparatorem był ten sam lek tylko z innym sposobem finansowania. W AKL natomiast wnioskodawca w ogóle nie uwzględnił komparatora.” Odpowiedź: Beksaroten obecnie jest refundowaną technologią opcjonalną. Uwzględniając ograniczenia związane z doбором komparatorów oraz dowodami klinicznymi, zasadne wydaje się porównanie alternatywnych wariantów refundacyjnych. W analizie klinicznej opisano wszystkie odpowiednie badania kliniczne dla beksarotenu, jednakże nie miały one grupy kontrolnej i nie było możliwe porównanie się z innymi opcjami terapeutycznymi w analizowanym wskazaniu.</p>

Komentarz analityka pod tabelą 49., str. 84	<p>„<u>Komentarz analityka</u>: Należy zaznaczyć, że ustalona wielkość populacji docelowej oraz jej niezmiennosc w scenariuszu istniejącym oraz nowym jest wartością bardzo niepewną. Po pierwsze wielkość populacji docelowej ustalona została arbitralnie w oparciu o opinie dwóch ekspertów klinicznych, co zawsze jest obarczone pewnym stopniem niepewności, gdyż stanowi subiektywną ocenę danej osoby. W opinii konsultantów krajowych z dz. hematologii i dermatologii, do których zwróciła się Agencja, w ramach PL będzie leczonych 40-50 pacjentów rocznie. Z danych przekazanych przez NFZ, dotyczących wydawania zgód i finansowania terapii beksarotenenem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, wynika, iż w okresie styczeń-październik wydano zgodę na leczenie 30 unikalnych pacjentów i jest to kilkukrotny wzrost w porównaniu z latami poprzednimi. Trudno jednakże przewidzieć, kiedy i na jakim poziomie się ustabilizuje. Największa niepewność związana jest jednak z założeniem o braku wzrostu liczby leczonych beksarotenenem pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o uruchomieniu dedykowanego PL. Zdania konsultantów krajowych z dz. hematologii i dermatologii są w tej kwestii podzielone. Ponadto, w kontekście braku odpowiedniej alternatywy, zakłada się, że bardzo mały odsetek pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do terapii, rzeczywiście z niej skorzysta (30-4- osób z ponad 200). Warto także zwrócić uwagę na niespójność oszacowań wielkości populacji z deklarowanymi dostawami leku na kolejne lata (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym). We wniosku deklaruje się dostawy na poziomie 500 opakowań leku rocznie (tyle samo na dwa kolejne lata), co daje ok. 20 pacjentoterapii rocznych, przy założeniu stałej dawki, określonej w analizie jako podstawowa.”</p> <p>Odpowiedź: j.w.</p>
Tabela 50., str. 84 i 85	<p>„Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. <u>Komentarz analityka</u>: Należy mieć na uwadze, że liczba wniosków lub zgód nie odpowiada liczbie leczonych pacjentów, gdyż jeden wniosek może dotyczyć więcej niż jednego pacjenta, a poza tym wniosek może dotyczyć zarówno rozpoczęcia leczenia, jak i jego kontynuacji, w związku z czym jeden pacjent może być ujęty w kilku wnioskach/zgodach. Zgodnie z najnowszymi danymi przekazanymi przez NFZ, w okresie styczeń-październik wydano 58 zgód na leczenie beksarotenenem 30 pacjentów, w tym 24 z rozpoznaniem MF i 6 – SS. Łącznie, latach 2010 – 2014 wydano zgody na leczenie 54 pacjentów (szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 2.5.4.)”</p> <p>Odpowiedź: Dostępne dane są ograniczone ze względu na niewielką liczebność chorych którzy mogliby otrzymywać beksarotenu. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 158-189 pacjentów (AOTM 198/2014). Ograniczenia związane z interpretacją liczby wniosków/zgód są zrozumiałe i odniesiono się do nich jedynie w celach porównawczych.</p>
str. 87	<p>„<u>Komentarz analityka</u>: Należy zaznaczyć, że, przy założeniu identycznej wielkości populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym, im większą populację weźmie się pod uwagę, tym większe oszczędności będzie dawać analiza przy uwzględnieniu RSS.”</p> <p>Odpowiedź: Tak. Im więcej opakowań beksarotenu zostanie zrefundowanych, tym większe oszczędności z powodu implementacji RSS, który nie jest stosowany w przypadku chemioterapii niestandardowej.</p>
str. 87	<p>„Uwzględnienie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwala na zmianę wnioskowania z analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, w porównaniu z oszacowaniami bez RSS. Dzięki jego zastosowaniu zmiana sposobu finansowania beksarotenu jest opłacalna dla płatnika publicznego i generuje pewne oszczędności. Zważywszy jednak na stwierdzone ograniczenia analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, zwłaszcza dotyczące zastosowania komparatora, a także istotną niepewność co do wielkości populacji docelowej objętej leczeniem, wyniki przedmiotowych analiz również obarczone są dużym stopniem niepewności. Stosunkowo niewielkie wartości świadczące o przewadze nowego sposobu finansowania (opłacalności i oszczędności dla budżetu płatnika) mogą się okazać w praktyce zbyt małym marginesem. W tym kontekście zaproponowany RSS wydaje się niewystarczający.”</p> <p>Odpowiedź: j.w. Nie należy oczekiwać istotnych zmian liczebności chorych otrzymujących beksarotenu w porównywanych scenariuszach. Natomiast możliwy jest szybszy wzrost liczby leczonych, niezależnie od sposobu finansowania, względem roku 2014.</p>

* 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*	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.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer*	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, wykresu, strony)	Uwagi

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