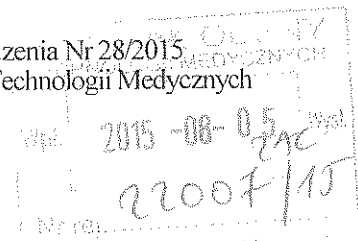


Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.



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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-27/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

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

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

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

..... TAK

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- 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. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą 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.

Piotr Głowacki jest pracownikiem Astellas Pharma Sp. Z o.o.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

4.08.2015 Piotr Głowacki

⁵ niepotrzebne skreślić

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 31	<p>Przywołana przez analityków publikacja Diels 2015, nie została uwzględniona w analizie, gdyż została opublikowana w marcu 2015, zaś analiza została zamknięta w lutym 2015 (nie licząc aktualizacji związanej z minimalnymi wymaganiami), przy czym zamknięcie przeglądu systematycznego musiało nastąpić jeszcze wcześniej. W analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane w momencie tworzenia analizy.</p>
Str. 32	<p>W opinii Wnioskodawcy przyjęte założenia i modelowanie w szczególności przeżycia, są właściwe. Wykorzystane badanie PREVAIL zawierało również dane zebrane od chorych, u których rozpoczęto kolejną linię leczenia jeszcze w trakcie trwania horyzontu badania. Stąd przy wykorzystaniu zaproponowanych metod statystycznych możliwe było skupienie się na danych dotyczących leczenia w pierwszej linii, ale z uwzględnieniem efektów terapii w kolejnych liniach. Efekt kolejnych linii terapii jest uwzględniony w OS określonym na podstawie prezentowanych w badaniu wyników (praktyką jest stosowanie kolejnych linii terapii, z pewnością część chorych je zastosuje / część zrobiła to już w trakcie badania). Przyjęte założenia wydają się słuszne, z uwagi na fakt, że modelowane jest przeżycie danej grupy chorych poddanych różnorodnym terapiom w trakcie horyzontu badania. Alternatywne sposoby modelowania, osobno modelujące przeżycia dla kolejnych linii terapii wymagałyby kolejnych założeń, których słuszność i dokładność wpływałaby na wiarygodność ostatecznego wyniku. Ponadto wiązałoby się to z koniecznością wykonania kompletnej analizy HTA w zakresie skuteczności klinicznej, dla każdej kolejnej linii leczenia, następującej po badanej interwencji i komparatorze - co nie jest praktykowane. Przyjęte w analizie Wnioskodawcy założenia pozwoliły na wystarczająco dokładne określenie średnich efektów terapii, ale z uwzględnieniem faktu długości / czasu do przerwania leczenia w kolejnych liniach terapii określonych na podstawie badań TAX 327 i COU-AA-301 (nie pochodzących z przeglądu systematycznego, ale w tym przypadku nie było to konieczne ze względu na fakt, iż wykorzystane dane dotyczyły tylko czasu trwania terapii, który powinien być podobny we wszystkich badaniach, gdyż wynika on przede wszystkim z konsekwencji zalecanego dawkowania). Przyjęty sposób modelowania pozwala na wystarczająco dokładne określenie kosztów kolejnych linii terapii, ze względu na uwzględnienie parametrów dotyczących czasu terapii w kolejnych liniach.</p> <p>Wykonane obliczenia własne AOTMiT są trudne do zweryfikowania, stąd ustosunkowanie się do ich zasadności i wiarygodności również jest trudne.</p>
Str. 36	<p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawione w analizie Wnioskodawcy jest zasadne. Po pierwsze, zgadza się ze średnią ze</p>

	<p>wskazań ekspertów klinicznych, wśród których w ramach analizy Wnioskodawcy przeprowadzono ankietę. Po drugie, przyjęte wartości są wyższe niż wynikające z dwóch opinii ekspertów klinicznych poproszonych o wypowiedź przez AOTMiT w ramach analizy weryfikacyjnej, co świadczy raczej o konserwatywnym charakterze ostatecznego wyniku analizy. Po trzecie w analizie wspomniano o 5-letnim przeżyciu chorych, które według KRN wynosi 76,4% - które, jak rozumiemy w intencji analityków AOTMiT miałyby uzasadniać możliwość kumulowania się chorych. Należy jednak, zwrócić uwagę na fakt, że przeżycie to obejmuje również kolejne linie terapii, co sprawia, że w przypadku prawdopodobnego równomiernego napływu nowych chorych i odpływu do kolejnych linii leczenia – wielkość populacji docelowej pozostanie stała (przynajmniej w ramach dość szerokiego zakresu wyznaczonego przez warianty minimalny i maksymalny analizy Wnioskodawcy).</p> <p>Maksymalne wskazanie eksperta klinicznego dot. liczby chorych na przerzutowego CRPC nieleczonych wcześniej chemioterapią to 4000 osób, a nie jak wskazano w AWA 4500.</p> <p>W analizie weryfikacyjnej wskazano na możliwość wystąpienia skrajnego oszacowania populacji docelowej na poziomie 3375 osób. Nie wydaje się ono prawidłowe, po skorygowaniu wyliczeń mnożąc 4000 x 60% (a nie 4500 x 75%; ad. 4500 j.w.; ad. 75% właściwsze wydawałoby się uwzględnienie wskazań pośrednich od jednego eksperta klinicznego, a nie od dwóch różnych, gdyż w ten sposób nie uzyskuje się wskazania, które podałby dany ekspert w pytaniu zadany wprost) możemy uzyskać, że wielkość populacji docelowej to tylko 2400 chorych w skrajnym eksperckim wskazaniu – niewiele więcej niż przyjęto w wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet. Warto dodać, że analogicznie obliczone minimalne wskazanie eksperckie wynosiłoby 525 chorych, co analogicznie byłoby wartością nieco mniejszą niż przyjętą w wariantcie minimalnym analizy. Warto zwrócić uwagę, że średnia z tych wartości jest bliska wartości przyjętej w analizie podstawowej.</p>
Str. 37 / 39	<p>Przyjęte założenia dotyczące wielkości udziałów jakie obejmie Xtandi należy uznać za poparte wiarygodnymi danymi, najlepszymi spośród dostępnych w momencie pisania analizy. Wykonywanie prognoz zawsze wiąże się z niepewnościami i w tym wypadku nie wydają się one większe niż standardowe.</p> <p>Analitycy AOTMiT wielokrotnie wskazywali na fakt, że prognozy muszą mieć poparcie w możliwym do zweryfikowania źródle oraz że nie mogą opierać się na subiektywnych odczuciach. Z tego względu wydaje się, że arbitralne kwestionowanie założeń nie jest właściwe, a obliczenia własne AOTMiT uzyskane z ich wykorzystaniem mniej wiarygodne.</p>

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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, wykresu, strony)	Uwagi

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

⁶ 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.)