

AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI

2016 -08- 19

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł. 6346
liczba zał.

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:	OT.4351.25.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pixuvri (piksantron) w ramach programu lekowego: „ Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C 85) ”.

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:

IRENEUSZ RACZYŃSKI

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

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. 696z 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 zstępного lub wstępного 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 spożywcym 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 spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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.

IRENEUSZ RACZYŃSKI DYREKTOR DZIAŁU ONKOLOGII
FIRMY SERVIER POLSKA SP. Z O.O. KTÓRA
DORADZA WNIOSKODAWCY W SPRAWACH ZWIĄZANYCH
Z REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO
PIXUVRI (pixoatron)

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

18/08/2016 Ireneusz Raczyński

⁵niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
s. 33	<p>Uwaga:</p> <p>„Jako źródło danych w zakresie efektów terapeutycznych wnioskodawca przyjął wyniki badania PIX301, w którym u ok. 55% pacjentów stosowany był we wcześniejszych liniach leczenia rytuksymab. Jednocześnie, w AE wskazuje, że zgodnie z opiniami polskich ekspertów klinicznych, większość chorych (ponad 80%) otrzymuje rytuksymab w ramach wcześniejszych linii leczenia. W związku z powyższym można stwierdzić, iż przedstawione przez wnioskodawcę wyniki nie są właściwe dla populacji docelowej.”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Z publikacji Pettengel 2016 cytowanej w AWA (s. 19) wynika, że skuteczność kliniczna piksantronu w porównaniu do komparatora jest niezależna od uprzedniego zastosowania rituximabu we wcześniejszych liniach leczenia. Wnioski autorów tej analizy potwierdza opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii również cytowana w AWA (s. 43). Wobec tego stwierdzenie że „przedstawione przez wnioskodawcę wyniki nie są właściwe dla populacji docelowej”, nie znajduje oparcia w istniejących dowodach naukowych i opiniach eksperckich.</p>
s. 35	<p>Uwaga:</p> <p>„Wnioskodawca proszony był o uzupełnienie danych dotyczących skuteczności, które umożliwiłyby pełną weryfikację przedłożonych z wnioskiem analiz, jednakże zdecydował się na nieprzedstawienie danych o które prosiła Agencja. Wobec powyższego w opinii analityków Agencji wnioskodawca tym samym uniemożliwił decydentowi możliwość poprawnego wnioskowania na temat efektywności kosztowej piksantronu w populacji docelowej, a przedstawione przez wnioskodawcę wyniki należy ocenić jako mało wiarygodne.”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Należy wyjaśnić, że Agencja zwróciła się do Wnioskodawcy o przekazanie danych indywidualnych uczestników próby klinicznej PIX301. Udostępnianie surowych danych uczestników prób klinicznych na poziomie poszczególnych pacjentów nie jest standardową praktyką; Wnioskodawca w piśmie do Ministra Zdrowia i Prezesa Agencji (http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AW/149_AW_OT_4351_25_PIXUVRI_piksantron_uzupelnienia_min_2016.08.12.pdf) wskazywał na wyjątkowo wrażliwy charakter tych danych szczególnie w kontekście ich ewentualnej publikacji na stronie internetowej AOTMiT. Jednocześnie, w celu umożliwienia przeprowadzenia rzetelnej analizy weryfikacyjnej przedłożonej dokumentacji, Wnioskodawca przesłał do Agencji pełny raport statystyczny zawierający opis przeprowadzonych analiz i szczegółowe uzasadnienie założeń analitycznych przyjętych w zakresie modelowania elementów modelu budzących wątpliwości Agencji, w szczególności parametrycznych funkcji przeżycia oraz dawkowania.</p> <p>W tym kontekście stwierdzenie „wnioskodawca tym samym uniemożliwił decydentowi możliwość poprawnego wnioskowania” jest rażąco nieuprawnione i krzywdzące dla Wnioskodawcy</p>

s. 41	W podsumowaniu analizy racjonalizacyjnej w AWA zabrakło niezwykle istotnego elementu jakim jest oszacowanie spodziewanych oszczędności po stronie pacjentów (63 mln zł) , a także możliwość poprawy skuteczności leczenia hipotensyjnego poprzez zwiększenie <i>compliance</i> pacjentów (redukcja liczby zażywanych leków o 424 mln tabletek) – w ocenie Wnioskodawcy warto zwrócić uwagę Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji na te elementy proponowanego rozwiązania, obok istotnych oszczędności płatnika publicznego
-------	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.1., strona 19	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p>„Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczące wyboru komparatora obejmują mono oraz politerapię poszczególnymi chemioterapeutykami. Brak jest jednak informacji jaki odsetek pacjentów w grupie kontrolnej miałby korzystać z leczenia (w monoterapii lub w schematach) substancjami wymienionymi przez wnioskodawcę. W szczególności brak jest precyzyjnie określonych kryteriów selekcji do przeglądu chemioterapii wielolekowej (np. czy uwzględniany będzie popularny w tej grupie pacjentów schemat RGeMOx, w skład którego wchodzi refundowana gemcytabina, nier refundowana oksaliplatyna oraz opcjonalnie częściowo refundowany rytuksymab). Również kryteria selekcji monoterapii nie są precyzyjne, brak jest m.in. określenia czy w grupie kontrolnej może być stosowana więcej niż jedna substancja (tj. czy grupa musi być jednorodna w zakresie stosowanego leczenia), a także w przypadku założenia, iż grupa może być niejednorodna jaki jest limit różnych substancji, które mogą być stosowane (stopień niejednorodności grupy w zakresie leczenia) oraz czy mogą być stosowane substancje spoza listy przedstawionej przez wnioskodawcę.”</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedź:</p> <p>Praktykę kliniczną w Polsce u chorych we wnioskowanym wskazaniu analizowano przede wszystkim na podstawie opinii uzyskanych od ekspertów klinicznych, wg których obecnie stosowane leczenie jest bardzo zróżnicowane (leczenie w schematach od 40 do 70%, leczenie w monoterapii od 19 do 40%). Dlatego też w kryteriach włączenia nie definiowano jaki odsetek chorych w grupie kontrolnej miałby korzystać z leczenia w formie monoterapii lub leczenia w schematach. Należy przy tym zaznaczyć, iż nie istnieją dane kliniczne wskazujące na wyższość jednej z rozpatrywanych opcji terapeutycznych (standard leczenia) u chorych w tak zaawansowanym stadium choroby. Dlatego też nie ma podstaw do stwierdzenia różnic między skutecznością monoterapii oraz polichemioterapii. Ponadto, kryteria włączenia do analizy należy interpretować w taki sposób, iż badania, w których analizowano by wyłącznie substancje chemioterapeutyczne aktualnie niefinansowane lub schematy lekowe</p>

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.)

	<p>zawierające takie substancje (np. schemat R-GemOx), nie zostałyby włączone do analizy. Należy również podkreślić, iż takie schematy nie zostały wskazane przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna (eksperti wskazali np., iż obecnie w Polsce oksaliplatyna nie jest stosowana zarówno w monoterapii jak i w schemacie GemOx – 0%). Zdefiniowane kryteria nie wykluczały włączenia do analizy badań, w ramach których chorzy otrzymywali zarówno refundowane jak i nier refundowane substancje chemioterapeutyczne, a uczestnictwo w tych badaniach chorych otrzymujących niefinansowane w Polsce chemioterapeutyki stanowi pewne ograniczenie.</p> <p>Kryteria włączenia do analizy zakładają, że grupa kontrolna może być niejednorodna biorąc pod uwagę stosowane leczenie. Nie ustalono limitu jednorodności grupy, z uwagi na różnorodność w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce (wg ekspertów klinicznych leczenie za pomocą chemioterapii jest zróżnicowane w analizowanym wskazaniu). Przedstawione kryteria zostały sformułowane zgodnie z minimalnymi wymaganiami, wg których porównanie należy wykonać z co najmniej jednym finansowanym komparatorem.</p>
Rozdz. 4.1.1., strona 19	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p>„Wnioskodawca wskazał również w zakresie wyboru komparatora, iż dawkowanie powinno być zgodne z ChPL, jednakże dla wielu substancji brak jest zapisów w ChPL dotyczących dawkowania w chłoniaku nieziarniczym. Ponadto nawet w przypadkach, gdy dawkowanie jest wskazywane, może ono różnić się od dawkowania, które było przyjmowane w badaniach klinicznych dotyczących chłoniaka nieziarniczego (np. ifosfamid).”</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedź:</p> <p>Dawkowanie substancji chemioterapeutycznych zamieszczone w ChPL dla niektórych substancji nie zostało przedstawione bezpośrednio dla chorych w analizowanym wskazaniu. Jednakże z uwagi na brak wiarygodnych zaleceń na temat dawkowania w populacji chorych na chłoniaka nieziarniczego, uznano iż w ramach kryteriów najodpowiedniejszym będzie przyjęcie jako standard dawkowania z ChPL dla poszczególnych substancji.</p>

* 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
Rozdz. 5.3.2., strona 34 oraz rozdz. 5.3.4. strona 35	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p>„[...] Wnioskodawca przyjął w analizie wrażliwości wartości 0,65 dla PFS oraz 0,47 dla PPS. W opinii analityków Agencji te wartości zostały nieprawidłowo wyekstrahowane. Wartości wskazane przez wnioskodawcę odnoszą się do następujących stanów: PFS po drugiej linii leczenia oraz PPS po drugiej linii leczenia, podczas gdy stany uwzględnione w modelu wnioskodawcy obejmują III lub IV linię leczenia i progresję po tych stanach. Publikacja źródłowa, na którą powołuje się wnioskodawca wskazuje dodatkowe stany: PFS po trzeciej linii leczenia (0,43) oraz PPS po trzeciej linii leczenia (0,28). W opinii analityków zasadne było przedstawienie analizy dla wartości użyteczności zgodnie z linią leczenia.”</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedź:</p> <p>Uwaga o błędnym wyekstrahowaniu wartości użyteczności dla przyjętych stanów w modelu odnosi się do analizy wrażliwości, nie zaś do podstawowej części raportu.</p> <p>Przeгляд systematyczny użyteczności stanów przyjętych w modelu został</p>

	<p>przeprowadzony w populacji wskazanej we wniosku, a w przypadku braku publikacji, w której jest odniesienie się do populacji wskazanej we wniosku przegląd przeprowadzono w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. Odnaleziona w przeglądzie publikacja Soini 2011 spełnia to wymaganie ponieważ opisuje jakość życia chorych w populacji szerszej niż wskazana w wniosku (inna odmiana chłoniaka złośliwego).</p> <p>Samo przeprowadzenie przeglądu zostało pozytywnie ocenione przez analityków Agencji.</p> <p>Zestawy użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości zostały wyodrębnione spośród innych jednostek chorobowych, stąd nie powinny być przedmiotem wyboru w scenariuszu bazowym analizy w sytuacji, gdy publikacja spełniająca minimalne wymagania została odnaleziona.</p> <p>Wybór zestawu użyteczności dla III linii białaczki limfatycznej jest niejednoznaczny, gdyż w publikacji źródłowej nie przyporządkowano w sposób klarowny użyteczności do konkretnej linii leczenia. Dobór wartości 0,65 dla stanu PFS i 0,47 dla stanu PPS przyjęty w analizie wrażliwości został zwalidowany i uznany za poprawny przez niezależny zespół analityków NICE, który oceniał wniosek na podstawie modelu globalnego. Ponadto analitycy NICE walidując model globalny, spośród dostępnych zestawów użyteczności dla innych jednostek chorobowych, nie zakwestionowali wyboru w analizie podstawowej zestawu użyteczności dla II linii raka nerki.</p> <p>Wyniki zawarte w analizie wrażliwości nie powinny mieć wpływu na wnioskowanie o efektywności kosztowej leku będącego przedmiotem wniosku.</p> <p>Dobór parametrów przyjęty przez analityków Agencji do oszacowań własnych wskazany w Tabeli 22. ma charakter wybiórczy, gdyż istnieje możliwość takiego wyboru wskazanych parametrów (inna funkcja parametryczna modelująca OS i PFS oraz inny zestaw użyteczności), który pozwala na przeciwne wnioskowanie i wpływa na spadek wartości ICUR poniżej proggu opłacalności.</p>
--	---

* 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.

Grzegorz Raczynski

SERVIER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa
-7-