

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

Ip. z kontowój d. ....  
liczba zeb. ....  
**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
<b>Numer:</b>	OT.435.02.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) we wskazaniu: premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym.

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 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 AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie 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<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępного lub wstępного w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostają we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

<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. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- 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 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.*

Zatrudnienie w SUN-FARM Sp. z o.o. na stanowisku Kierownik ds. Rejestracji i Rozwoju - pełnomocnik w postępowaniach refundacyjnych wnioskodawcy.

.....

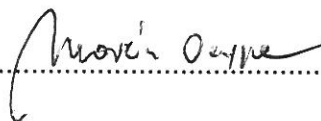
.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

09.03.2017 

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 5.1.1 str. 35 (Komentarz Agencji), Rozdział 5.3 str. 43 (Komentarz oceniającego), str. 44-45, 47</p>	<p>Jak słusznie stwierdzili analitycy AOTMiT, zidentyfikowany przegląd systematyczny <i>Chen 2016</i> został odnaleziony po dacie złożenia wniosku.</p> <p>W przeglądzie systematycznym <i>Chen 2016</i> przeprowadzona została metaanaliza oparta na <u>5 badaniach retrospektywnych</u>, czyli dowodach naukowych o zdecydowanie niższej wiarygodności oraz <u>1 RCT</u> (<i>Rosenberg 2002</i>).</p> <p>W badaniach obserwacyjnych porównywane grupy nie są dobierane na drodze randomizacji (losowy dobór pacjentów), a zatem nie można mieć pewności co do wyjściowego podobieństwa porównywanych grup. Czynniki zakłócające takie jak: wiek, masa ciała, stan zaawansowania choroby, zastosowane leki etc. mogą być nierównomiernie rozłożone pomiędzy porównywanymi grupami. A zatem porównując interwencje, nie możemy mieć pewności czy otrzymany wynik mówiący, np. o przewadze jednej interwencji nad drugą, jest wynikiem wyższej skuteczności leku, czy może wpływem nierównomiernego rozkładu czynników zakłócających.</p> <p>Większość włączonych do ww. przeglądu badań (5 na 6) miało charakter retrospektywny, <u>a zatem wnioskowanie na ich podstawie o efektywności klinicznej jest ograniczone</u>. Należy zauważyć, iż sami autorzy opracowania <i>Chen 2016</i> wskazują na ograniczoną wiarygodność tego typu badań. Podobny wniosek wskazali również Analitycy AOTMiT w AWA:</p> <p><u>„wymienione badania O’Cathail 2013, Kwon 2002, Chen 2016 bazują na retrospektywnych danych dotyczących skuteczności deksametazonu w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym <u>co ogranicza wiarygodność wnioskowania na ich podstawie.</u>”</u></p> <p>A zatem późniejsza uwaga analityków AOTMiT: <u>„Należy podkreślić, że w świetle danych opublikowanych w metaanalizie <i>Chen 2016</i> zastosowanie CMA wydaje się błędne”</u> nie jest konsekwentna z podanym wyżej wnioskiem dotyczącym wiarygodności danych.</p> <p>Jedynie badanie RCT (<i>Rosenberg 2002</i>) uwzględnione w przeglądzie <i>Chen 2016</i> i włączone również do analiz Wnioskodawcy, <b>wskazuje na porównywalną skuteczność kliniczną DEX i.v. vs DEX p.o.</b></p> <p><u>W sytuacji, gdyby ww. przegląd <i>Chen 2016</i> został odnaleziony na etapie tworzenia raportu HTA, niska jakość uwzględnionych w nim dowodów (badania retrospektywne), nie mógłby stanowić podstaw do wnioskowania o przewadze jednej interwencji nad drugą, a tym bardziej <b>nie mógłby determinować wyboru techniki analitycznej.</b></u></p> <p>Należy podkreślić ponownie, że zidentyfikowany przegląd nie stanowi wiarygodnych danych na podstawie, których można by było zmienić wnioskowanie ujęte w analizach Wnioskodawcy.</p> <p>Ponadto, wnioskowanie na podstawie danych retrospektywnych jest niezgodne z wytycznymi AOTMiT, które wskazują, że:</p>

	<p>„do analizy skuteczności klinicznej <b>należy włączyć przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości</b>, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji” (str. 14 rozdział 2.6), a „dane uwzględnione w analizie ekonomicznej dotyczące wyników zdrowotnych powinny zostać uzyskane w oparciu o najlepsze dostępne źródła. Dane dotyczące względnej efektywności porównywanych interwencji powinny pochodzić z przeprowadzonej analizy klinicznej”. (str. 39, rozdział 4.6).</p> <p>Podsumowując, założenie równorzędności klinicznej oparte na <u>zidentyfikowanym randomizowanym badaniu klinicznym Yanaranop 2016 i przeprowadzanie analizy minimalizacji kosztów przyjęte przez analityków przygotowujących raport dla Wnioskodawcy jest <b>prawidłowe</b>.</u></p> <p><b>Według klasyfikacji dowodów naukowych najwyżej w hierarchii znajdują się przeglądy systematyczne oparte na RCT, a następnie poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją i to one powinny stanowić podstawę analiz HTA.</b></p> <p>Przy realizacji analiz zastosowano ww. podejście, będące zgodne zarówno z aktualnymi wytycznymi AOTMiT, jak i wytycznymi <i>Cochrane Handbook</i>.</p> <p>Do analizy przygotowanej dla Wnioskodawcy włączono 2 RCT (<i>Yanaranop 2015, Rosenberg 2002</i>) o wysokiej i średniej wiarygodności, <u>w których wykazano porównywalną skuteczność obu analizowanych interwencji (DEX i.v. vs DEX p.o.)</u>. Potwierdzeniem porównywalnej skuteczności klinicznej pomiędzy DEX i.v. vs DEX p.o. są również wyniki randomizowanego badania klinicznego (<i>double-blind, double-dummy</i>) (Bourque 2014) przeprowadzonego w Kanadzie, które zostało opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 13 „Dyskusja”.</p>
<p>Rozdział 5.1.1 str. 35, 36, Rozdział 5.3.2 str. 44</p>	<p>Jak słusznie zauważyli analitycy AOTMiT na czas przekazania AWA, refundowane są również leki <i>Dexamethasone Krka</i> (4, 8 i 20 mg).</p> <p>Produkty te zostały objęte refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazania rejestracyjne obejmują natomiast:</p> <p>➤ <i>Choroby onkologiczne:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych.</li> <li>▪ Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego.</li> <li>▪ Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi.</li> <li>▪ Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.</li> </ul>

	<p><u>A zatem zakres wskazań refundacyjnych nie obejmuje, premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości. A więc produkty te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji, ponieważ nie są refundowane w analizowanym wskazaniu.</u></p>
<p>Rozdział 6.3, str. 55, Rozdział 6.4 str. 58</p>	<p>W analizie AWA na str. 55 analitycy AOTMiT wskazują, że „prawdopodobnie liczebność populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę jest większa niż sugerują to dane NFZ otrzymane przez Agencję”. A zatem już na początku możemy mówić o przeszacowaniu wydatków NFZ z uwagi na większą liczebność populacji docelowej.</p> <p>Na podstawie podanych w AWA informacji NFZ obliczony iloczyn liczby pacjentów stosujących PAK w 2016 roku (łącznie 16 991 wg NFZ) oraz oszacowanej przez wnioskodawcę średniej dawki PAK (297 mg, która jak wskazują analitycy AOTMiT „jest wielkością bardziej realną niż średnia dawka tego leku na podstawie danych NFZ nadesłanych do Agencji” – 187,7 mg w 2016 r.) wynosi ok. 5 mln sprzedanych mg, <u>czyli prawie 4 krotnie mniej niż liczba sprzedanych mg paklitakselu oszacowanych przez wnioskodawcę (ok. 20 mln mg).</u></p> <p>A zatem skalkulowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej jest <u>znacznie zawyżona w stosunku do danych otrzymanych przez NFZ.</u> Niekonsekwentne jest, zatem późniejsze stwierdzenie analityków Agencji, że „wydatki płatnika prezentowane w analizie BIA mogą być niedoszacowane”. W przypadku uwzględnienia większej populacji docelowej wydatki będą przeszacowane. Biorąc pod uwagę powyższe nie jest zasadne zwiększanie liczebności populacji docelowej poprzez uwzględnienie mniejszej powierzchni ciała kobiet, co w konsekwencji zwiększa liczebność populacji o ok. 7% (75 877 vs 81 525 w 2017 r. oraz 84 525 vs 90 816 w 2018 r.).</p> <p><b>Podsumowując, przedstawione przez wnioskodawcę wyniki BIA nie będą niedoszacowane.</b></p>
<p>Rozdział 6.1.1 str. 50, Rozdział 6.3.1, str. 56,</p>	<p>Uwaga odnosząca się do rozpoczęcia horyzontu BIA w połowie 2017 r. biorąc pod uwagę średnie roczne tempo wzrostu zachorowań na nowotwory złośliwe nie jest uzasadniona, gdyż wykorzystana w BIA linia trendu dotycząca prognozowanej liczby sprzedanych mg PAK (liniowo rosnąca liczba sprzedanych mg) <b>uwzględnia dużo wyższe roczne tempo wzrostu</b> (13% oraz 11% vs 3,61%) niż w przypadku liczby zachorowań na nowotwory złośliwe. A zatem nie jest słuszne stwierdzenie, że „wydatki w przyjętym przez wnioskodawcę horyzoncie czasowym mogą być niedoszacowane względem wydatków rzeczywistych”.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</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

\* 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.

<sup>6</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.)