

2018 -08- 23

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł. 6725
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.4331.15.2018 |
| Tytuł: | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, w ramach programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (icd-10 c 61) |

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Karolkowa 30, 01-207 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:

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

⁵ niepotrzebne skreślić

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl

23.08.2018 

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKl których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

23.08.2018 

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|--|--|
| rozdz. 3.1.2.3., s. 15 | Analitycy Agencji wskazali, że przyjęte kryterium we wnioskowanym programie lekowym dot. stopnia sprawności w skali ECOG wynoszące 0 nie jest zgodne z kryterium włączenia do badania <i>PREVAIL</i> . Różnice między populacją uwzględnioną w programie lekowym a włączoną do badania <i>PREVAIL</i> zostały już wskazane w rozdziale 4. Analizy klinicznej. Należy mieć na uwadze, iż program lekowy ma na celu wyodrębnienie wyselekcjonowanej grupy chorych, natomiast włączone do analizy badanie <i>PREVAIL</i> stanowi najlepsze dostępne źródło dowodów naukowych dotyczących zastosowania ENZ w populacji najbardziej odpowiadającej populacji docelowej. |
| rozdz. 4.1.3.2., s. 36 | Odnosnie oceny jakości badania <i>Matsubara 2017</i> – badanie powinno zostać ocenione na 8/9 punktów, tj. wskazano w tabeli 5. na s. 54 oraz w tabeli na s. 316 Analizy klinicznej. |
| rozdz. 4.1.4., s. 38 | Odnosnie dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków – różnice w czasie leczenia w grupie PLC badaniach <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> (odpowiednio 4,6 mies. oraz 8,28 mies.) wskazano kilkakrotnie w Analizie klinicznej (s. 233, 269 oraz 281), podobnie jak stosowanie kortykosteroidów w grupach kontrolnych w obu badaniach (m.in. rozdz. 3.8.4. i rozdz. 4. Analizy klinicznej). Ponadto, jak wskazano w rozdz. 6. Analizy klinicznej, w dokumencie <i>NICE 2016</i> zwrócono uwagę na te rozbieżności między grupami, jednak stwierdzono, że nie jest spodziewanym aby opublikowane w przyszłości wyniki porównania bezpośredniego dały dokładniejsze rezultaty. |
| rozdz. 4.2.1.1., s. 43 (przypis nr 3.) | W Analizie weryfikacyjnej Agencji wskazano, iż nie istnieją wystarczające dowody naukowe świadczące o wpływie progresji ocenianej na podstawie PSA oraz wpływie odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich na istotne klinicznie punkty końcowe. Wskazano tylko 1 źródło bibliograficzne, podczas gdy w Analizie klinicznej jako referencję podano jeszcze publikację <i>Hussain 2009</i> , z której wynika, iż progresja PSA wpływa negatywnie na OS, czyli na istotny klinicznie punkt końcowy. Odnosnie wpływu odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich na istotne klinicznie punkty końcowe – w Analizie klinicznej wskazano, iż „można podejrzewać, że punkt ten koreluje z istotnymi klinicznie punktami końcowymi”, nie wskazano natomiast, iż jest to dokładnie udowodniony związek. |
| rozdz. 4.2.1.2., s. 45 | Działania niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących ENZ niż AA. Jednakże, jak wskazano w Analizie klinicznej, porównanie pośrednie, ze względu na liczne ograniczenia, należy traktować z ostrożnością. Warto natomiast podkreślić, że stosowanie obu leków związane jest z wystąpieniem działań niepożądanych charakterystycznych dla danej substancji leczniczej. Ponadto, podczas leczenia AA należy także stosować prednizon/prednizolon, co jest związane nie tylko z możliwością |

| | |
|------------------------|--|
| | wystąpienia działań niepożądanych związanych z samym octanem abirateronu, lecz także spowodowanych stosowaniem glikokortykosteroidów (wartym podkreślenia jest także fakt, iż w komunikacie EMA z 9 marca i 27 lipca 2018 r. zalecono zaprzestanie stosowania terapii octanem abirateronu w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz produktem leczniczym Xofigo® ze względu na zwiększone ryzyko zgonów i złamań u chorych na raka gruczołu krokowego ⁶). ENZ charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, na co wskazują badania kliniczne oraz PBRER/PSUR. |
| Rozdz. 3.1.2.3., s. 15 | Cena zbytu netto leku Xtandi zgodna z Obwieszczeniem MZ z dn. 29 czerwca 2018 wynosi 12 312,00 PLN, nie zaś jak wskazano w AWA 13 296,96 PLN. |
| Rozdz. 5.2.3., s 59 | W ocenie analizy wrażliwości do analizy ekonomicznej wskazano, że wynik ICUR jest bardzo wrażliwy nawet na najdrobniejsze zmiany parametrów. Taka rozbieżność wyników jest przede wszystkim podyktowana wielkością uzysku QALY (wartość inkrementalna poniżej 0,5), która w takim przypadku ma wielokrotny wpływ na wynik ICUR. Zdaniem Wnioskodawcy bardziej rzetelną oceną niepewności wyników jest % zmiany ceny progowej w zależności od zmiany parametrów wejściowych modelu, a wskazywanie jedynie procentowej zmiany wyniku ICUR względem wyniku z analizy podstawowej jest nieuzasadnione oraz błędnie przedstawiające rzeczywistość. Przykładowo, biorąc pod uwagę wariant analizy wrażliwości, który zmienia wynik parametru ICUR o 863%, należy mieć na uwadze, że jednocześnie obniża on cenę progową jedynie o ok. 7%. Przedstawienie wyników analizy jako niepewnych jedynie w oparciu o procentową zmianę parametru ICUR, bez jednoczesnego wskazania procentowej zmiany ceny progowej jest w ocenie wnioskodawcy nieuprawnione i prowadzi do fałszywych wniosków. Zmiany te powinny być zawsze wskazywane razem a interpretacja niepewności oszacowań wyników analizy podstawowej powinna być interpretowana jednocześnie w oparciu o procentowe zmiany parametru ICUR oraz ceny progowej. |
| Rozdz. 5.3.1., s 61 | Odnośnie wyceny działań niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, zakładający obniżenie jakości życia związaną z działaniami niepożądanym. Jednakże w ramach tego wariantu uwzględniono wszystkie działania niepożądane występujące w trakcie leczenia ENZ i AA. Niniejszy wariant pokazuje wzrost wskaźnika ICUR o 1,37%, co potwierdza brak stronniczości w podejściu w analizie Wnioskodawcy (pokazano wyniki mniej korzystne), a także znikomy wpływ działań niepożądanych na ostateczne wyniki analizy. Dowodzi to, że w analizie nie przyjęto założenia o występowaniu działań niepożądanych częściej w ramieniu komparatora niż interwencji. |

⁶ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/03/WC500245412.pdf;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Xofigo_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500252540.pdf

| | |
|---------------------------------|---|
| <p>Rozdz. 5.3.1., s 61</p> | <p>Oдноśnie założenia o odsetku chorych stosujących kortykosteroidy w ramieniu ENZ. W analizie przyjęto odsetki chorych stosujących dane leczenie w trakcie trwania badania <i>PREVAIL</i>, tj. ok. 30%⁷, nie zaś wartość jaką wskazali Analitycy Agencji, tj. ok. 4% chorych jak miała miejsce w baseline. Przyjęte przez Wnioskodawcę założenie należy uznać za konserwatywne.</p> |
| <p>Rozdz. 5.3.2., s. 62</p> | <p>Oдноśnie kosztu podania leku. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego oдноśnie monitorowania, chorzy odbywają wizyty kontrolne nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Ponieważ oba leki (ENZ i AA) są w postaci tabletek, w analizie przyjęto, że chorzy w czasie odbywania wizyty kontrolnej będą otrzymywać leki zapewniające leczenie przez trzy miesiące, co pozwoli na uniknięcie niepotrzebnego dublowanie kosztów związanych z prowadzeniem terapii. Z całą stanowczością należy podkreślić, że przyjęto identyczne założenie dla technologii wnioskowanej i komparatora. Inne rozwiązanie w zakresie wydawania chorym leków w tabletkach świadczyłoby o braku gospodarności placówek medycznych i narażaniu NFZ na nieuzasadnione koszty, czego w analizie z przyczyn etycznych nie zakładano.</p> |
| <p>Rozdz. 5.3.2., s. 62</p> | <p>Oдноśnie modelowania progresji chorych. Jak wskazano w analizie ekonomicznej, wybór krzywych uwzględnianych w analizie podstawowej był podyktowany najlepiej dopasowaną medianą czasu obserwacji. Natomiast wariant wskazywany przez Analityków Agencji został przetestowany przez Wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości i wskazano, że obniża wynik ICUR o ok. 2% oraz zmienia cenę progową o ok. 1%, zatem należy stwierdzić, że nie wpływa istotnie na wyniki analizy.</p> |
| <p>Rozdz. 5.3.4., s. 63</p> | <p>Obliczenia własne Agencji. Należy zwrócić uwagę, że Analitycy Agencji niezasadnie nazywają ceną progową cenę obliczoną zgodnie z art. 13 Ustawy i porównują oszacowaną w ramach własnych obliczeń cenę z art. 13, do rzeczywistej ceny progowej wynikającej z Analizy CUA. Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji (art. 35 ust. 5 pkt 4) : „<i>wyznaczenie wartości progowej ceny zbytu netto, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie jest większy od progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia.</i>”, zatem cena progowa dla leku jest tylko jedna i odnosi się ona do progu opłacalności kosztowej (z definicji swojej nazwy, bo tylko taka cena gwarantuje wynik analizy CUA mieszczący się w progu opłacalności). Zaś nieuzasadnione zamienne używanie pojęcia ceny progowej i ceny z art. 13 wprowadza poważny i w gruncie rzeczy niedopuszczalny błąd ponieważ cena progowa jest ceną, przy której</p> |

⁷ NICE 2016; Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated

| | |
|---------------------|--|
| | <p>spełnione jest jedno z kryteriów (kryterium nr 13), które zgodnie z Ustawą o refundacji (art. 12. Pkt 13) bierze pod uwagę Minister właściwy do spraw zdrowia przy wydaniu decyzji administracyjnej o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu. Mając na uwadze powyższe raz jeszcze należy podkreślić, że nazywanie ceny wskazanej w art. 13 Ustawy ceną progową jest nieprawidłowe i może mieć poważne, negatywne konsekwencje dla procesu podejmowania decyzji refundacyjnej przez Ministra Zdrowia.</p> |
| Rozdz. 6.3., s. 68. | <p>Obnośnie spójności danych z danymi NFZ. W ramach przeprowadzonego raportu, wnioskodawca złożył wniosek do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dot. liczebności chorych leczonych w obecnym programie lekowym we wnioskowanym wskazaniu, jednakże dane te nie zostały udostępnione. Zatem, pomimo podjętej próby uzyskania jak najdokładniejszych danych odpowiadających realnej sytuacji, niemożliwym było ich zweryfikowanie na etapie tworzenia raportu.</p> |
| Rozdz. 6.3., s. 68. | <p>Oдноśnie wielkości dostaw. Wnioskodawca zobowiązuje się do dostarczenia odpowiednio większej liczby opakowań leku pokrywających zapotrzebowanie zgodnie z wynikami złożonej analizy wpływu na budżet.</p> |
| Rozdz. 6.3.2. s 69 | <p>Oдноśnie zmiany wnioskowania w przypadku testowania wariantu uwzględniającego ceny komparatora bez RSS, tj. oficjalne ceny z Obwieszczenia MZ. Wariant ten generuje największe obniżenie wyniku BIA, co jest związane z faktem, że koszt leków jest główną składową kosztu leczenia. Zatem każda zamiana cen powoduje istotną zmianę wyników, co potwierdza analiza wrażliwości, której wyniki wykazują niewielką wrażliwość w przypadku testowania pozostałych parametrów.</p> |
| Rozdz. 6.4., s 70 | <p>Liczebność populacji i szacunki odnośnie udziałów w rynku. Zarówno wielkość populacji docelowej jak i założenie o przejmowaniu rynku przyjęte w analizie wnioskodawcy są potwierdzone przez Ekspertów Klinicznych. Biorąc pod uwagę odpowiedzi prof. Piotra Chłosty, udziały technologii wnioskowanej pokrywają się z wartościami przyjętymi w analizie wnioskodawcy, które stopniowo są zwiększane z każdym miesiącem, aż do osiągnięcia stabilizacji rynkowej w 24. miesiącu analizy. Zatem biorąc pod uwagę udziały osiągnięte pod koniec drugiego roku analizy i wielkość populacji docelowej, liczebność populacji stosującej terapię ENZ pokrywa się z przedstawionymi przez eksperta wartościami. Dodatkowo wielkości przedstawione w Analizie weryfikacyjnej uzyskane z NFZ dot. liczby chorych leczonych w programie lekowym w pierwszej linii leczenia octanem abirateronu potwierdzają powolny wzrost populacji w tym wskazaniu.</p> |
| Rozdz. 12., s. 84 | <p>Oдноśnie niezgodności analizy względem minimalnych wymagań z zakresu liczebności populacji. Jak już wskazano w odpowiedziach na uwagi, model analizy wpływu na budżet w pełni opiera się o krzywe modelowane w ramach analizy ekonomicznej. Zatem parametrem wejściowym są chorzy rozpoczynający leczenie, a ich ścieżka leczenia jest kontynuowana</p> |

| | |
|--|--|
| | przez cały okres horyzontu analizy. Do tego należy mieć na uwadze, że nowa liczba chorych w każdym miesiącu rozpoczyna leczenie, zatem oszacowanie przedstawiające liczbę chorych kontynuujących leczenie w drugim roku analizy jest zbędne, ponieważ koszty leczenia tych chorych są w pełni uwzględniane w wynikach analizy. Natomiast samo przedstawienie uśrednionej wartości chorych kontynuujących leczenie wiąże się z licznymi ograniczeniami i uproszczeniami założeń ze względu na skomplikowaną budowę modelu, więc może wprowadzać w błąd. |
|--|--|

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁸

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 |
|---|-------|
| | |
| | |

⁸ 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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

* 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.