

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.4.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

Krzysztof Kornas

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

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.

.....

.....

.....

.....

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI 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 DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdziały: 3.3, 6.3.1	<p>Dotyczy oszacowań populacji przedstawionych w Rozdziałach 3.3 oraz 6.3.1 dokumentu analizy weryfikacyjnej (AWA).</p> <p>W opinii Wnioskodawcy oszacowania zaprezentowane w dokumencie Analizy wpływu na budżet (BIA) oraz powtórzone w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) odzwierciedlają najbardziej prawdopodobną liczebność populacji nowego programu lekowego: „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Oszacowania przedstawione w AWA, jako dane z opinii eksperckiej, są w opinii Wnioskodawcy zawyżone, co podkreślił również prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski prezentując te oszacowania. Nie wskazano jednocześnie wielkości tego możliwego zawyżenia, co oznacza, że opieranie się na liczbie 421 osób jako ewentualnej wielkości populacji docelowej nie jest zasadne</p> <p>Szacując wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia olaparybem poza kryteriami włączenia do programu lekowego, należy wziąć pod uwagę dodatkowe punkty odcięcia, których nie uwzględniono w rozdziale 3.3 AWA. Nie wzięto pod uwagę m.in. faktu, że:</p> <ul style="list-style-type: none">• nie wszyscy pacjenci są wyłączeni z programu B.56 z powodu progresji podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji. Innymi powodami wyłączenia, dotyczącymi ok. █████ przyczyn wyłączeń z programu lekowego B.56, mogą być zgon bądź nietolerancja leczenia, co zmniejszy liczebność populacji docelowej kierowanej do leczenia olaparybem w ramach wnioskowanego programu lekowego.• Nie wszyscy pacjenci będą przetestowani w kierunku obecności mutacji BRCA, tj. według danych Wnioskodawcy odsetek pacjentów poddanych diagnostyce w kierunku mutacji BRCA wyniesie █████ w pierwszym i █████ w drugim roku istnienia programu. Te założenia dotyczące odsetka wykonywania diagnostyki BRCA wynikają z praktyki klinicznej obserwowanej w kontekście innych programów lekowych wymagających testowania pacjentów pod kątem obecnych mutacji genetycznych warunkujących stosowanie spersonalizowanego leczenia. Założony odsetek wykonywania mutacji zakłada też dostępność do diagnostycznego materiału (głównie tkanki, która może być niediagnostyczna). <p>Warto zauważyć, że oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystane w BIA były szeroko konsultowane na spotkaniu rady doradczej z ekspertami klinicznymi mającymi szerokie doświadczenie w leczeniu pacjentów w stanie zgodnym z charakterystyką populacji docelowej (w konsultacjach brało udział █████ ekspertów klinicznych a ich afiliacje można odnaleźć w rozdziale 2.1.1 dokumentu BIA).</p>

<p>Rozdziały: 3.6, 4.1.1, 4.1.3.2, 5.3.1, 6.3</p>	<p>Dotyczy uwag o nieuwzględnieniu w analizach dodatkowych komparatorów, m.in.: <i>Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii Agencji jako dodatkowy komparator powinien zostać przyjęty docetaksel dla populacji pacjentów, u których nie był on wcześniej stosowany, a których stan zdrowia pozwala na taką terapię.</i></p> <p>Brak zasadności uwzględnienia docetakselu jako komparatora u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z obecnością mutacji BRCA wynika z następujących przesłanek:</p> <p>1. <u>Kliniczna odmienność przebiegu choroby nowotworowej u chorych z mutacjami BRCA</u></p> <p>Populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym obejmuje wyselekcjonowaną molekularnie grupę pacjentów z obecnymi mutacjami w genach BRCA1/2, którzy przyjęli już kilka linii leczenia — wszyscy doświadczyli progresji podczas leczenia NHA. Rozpatrując możliwe terapie alternatywne dla tak zdefiniowanej grupy docelowej należy mieć na uwadze inny przebieg choroby niż u chorych bez mutacji BRCA1/2 – np. bardziej agresywny przebieg, rozpoznanie choroby we wcześniejszym wieku czy większe narażenie na wystąpienie choroby pośredniego lub wysokiego ryzyka. U tej grupy pacjentów w celu uzyskania jak najlepszych wyników klinicznych istotne jest jak najszybsze włączenie leczenia celowanego o potwierdzonej skuteczności w zakresie wydłużania przeżycia całkowitego, jakim jest olaparyb a nie zaś stosowanie chemioterapii docetakselem, dla której nie ma dowodów skuteczności u chorych z mutacjami BRCA.</p> <p>2. <u>Brak dowodów klinicznych na skuteczność terapii docetakselem u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z obecnością mutacji BRCA</u></p> <p>Należy podkreślić, że nie są dostępne żadne dowody na skuteczność chemioterapii taksanami u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2. Co więcej - wyniki obserwacyjnego prospektywnego badania PROREPAIR-B wskazują, że chorzy z germlinalnymi mutacjami BRCA2 odnoszą gorsze efekty kliniczne, jeżeli najpierw są leczeni taksanami, a następnie otrzymują terapię NHA (np. mają krótszy czas do drugiej progresji choroby - 8,6 miesiąca vs 18,9 miesięcy). Może to wskazywać, iż skuteczność taksanów w populacji z mutacjami BRCA jest mniejsza niż w populacji bez tych mutacji. [Castro 2019⁶]</p>
---	---

⁶ Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A *et al.* PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:490–503.

Ponadto wyniki dużego amerykańskiego badania RWE [Swami 2020⁷], będącego analizą danych z bazy Flatiron pacjentów leczonych w latach 2013-2019 (chorzy niezależnie od występowania mutacji BRCA z przerzutowym rakiem prostaty, po progresji na terapii NHA) wskazują, że **pacjenci z przerzutowym rakiem prostaty po niepowodzeniu terapii NHA, którzy są leczeni ponownie NHA lub docetakselem osiągają lepsze wyniki na ponownej terapii NHA niż na terapii docetakselem**. Mediana OS dla terapii sekwencyjnej: abirateron a następnie enzalutamid wyniosła 15,7 miesiąca vs 9,4 miesiąca dla docetakselu, a mediana OS dla terapii sekwencyjnej: enzalutamid a następnie abirateron wyniosła 13,3 miesiąca vs 9,7 miesiąca. Dodatkowo - wytyczne towarzystw EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG (*European Association of Urology, European Association of Nuclear Medicine, European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Urogenital Radiology, International Society of Geriatric Oncology*) z 2020 r., NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2021 r. jak i ESMO (*European Society for Medical Oncology*) z 2020 r. w postępowaniu terapeutycznym wyróżniają chorych z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej i zalecają terapię olaparybem w leczeniu pacjentów po wcześniejszej terapii NHA, przy czym wytyczne ESMO wskazują konkretnie na mutacje BRCA1/2.

3. Brak dowodów klinicznych na skuteczność ponownej terapii docetakselem u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z obecnością mutacji BRCA

Według danych NFZ [redacted] pacjentów leczonych w programie lekowym nr B.56 octanem abirateronu lub enzalutamidem otrzymywało wcześniej chemioterapię (docetaksel).

Wytyczne kliniczne NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z 2020 r. nie zalecają ponownej terapii docetakselem, z kolei według wytycznych NCCN ponowne leczenie docetakselem jest zalecane tylko w szczególnych okolicznościach u pacjentów, którzy wcześniej podczas takiego leczenia na etapie, gdy choroba była w stadium wrażliwym na kastrację, nie wykazywali ewidentnych dowodów na progresję. **Brak zasadności ponownej terapii docetakselem podkreślono też w opinii ankietowanego przez Agencję eksperta** – dla chorych, którzy otrzymali wcześniej docetaksel istnieje zasadność terapii kabazytakselem (ale nie jest on w Polsce refundowany, zatem formalnie nie stanowi on komparatora).

4. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z uwagi na brak danych dot. skuteczności docetakselu u chorych z mCRCP i mutacjami BRCA

Warto podkreślić, że uwzględnienie docetakselu jako dodatkowego komparatora wiązałoby się z ograniczeniami, które zostały już trafnie

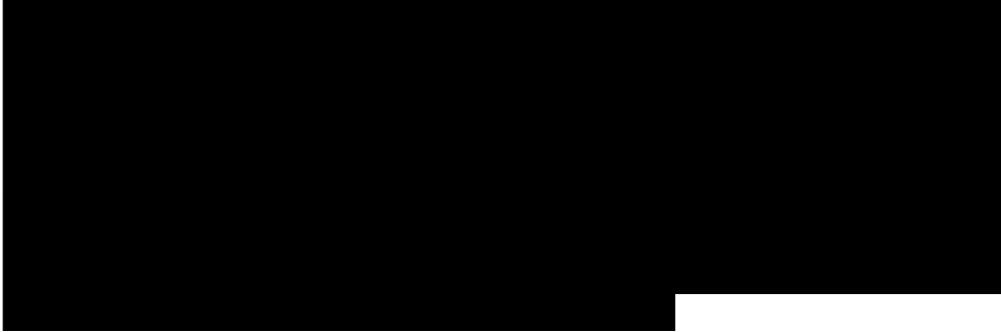
⁷ Swami U, Sinnott JA, Haaland B *et al.* Overall survival (OS) with docetaxel (D) vs novel hormonal therapy (NHT) with abiraterone (A) or enzalutamide (E) after a prior NHT in patients (Pts) with metastatic prostate cancer (mPC): results from a real-world dataset. *J Clin Oncol* 2020;38:553

	<p>zidentyfikowane i wspomniane przez Analityków Agencji w rozdziale 3.6 AWA. Mianowicie ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących olaparyb z docetakselem, źródłem dowodów o skuteczności tego porównania musiałoby być porównanie pośrednie (którego wartość dowodowa cechuje się ograniczeniami merytorycznymi w kontekście <i>evidence-based medicine</i>).</p> <p>Ponadto problemem uniemożliwiającym wykonanie takiego porównania jest brak badań odnoszących się do skuteczności docetakselu wśród pacjentów z mutacjami w genie BRCA1 i/lub w BRCA2, co istotnie zmniejsza przydatność kliniczną takiego porównania pośredniego, gdyż przedmiotem wniosku jest zapewnienie spersonalizowanego i przez to najbardziej trafnego i skutecznego leczenia.</p> <p>Wnioskodawca zaznacza dodatkowo, że docetaxel w dokumencie AWA jest wymieniony jako potencjalny komparator dodatkowy i nieuwzględnienie go jako komparatora w analizach nie zostało wskazane jako niezgodność względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.</p>
<p>Rozdziały: 4.1.1, 4.1.2.</p>	<p>Dotyczy uwag: <i>Ponadto, jak wynika z opisu w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niezgodności przedłożonych analiz, zastosowano odmienne kryteria dot. populacji na różnych etapach przeglądu, zawężając je na etapie analizy pełnych tekstów w stosunku do opisanych kryteriów włączana do przeglądu. (Szczegółowy opis w rozdz. 12 niniejszej analizy)</i> oraz <i>Jednakże, zidentyfikowano publikacje dotyczące badania PROfound uwzględnionego w analizie wnioskodawcy, wskazane w piśmie ws. wymagań minimalnych, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia do opracowania opisane w rozdz. 3.1.3. oraz 3.1.4. AKL wnioskodawcy (jak wskazano w rozdziale 4.1.1. niniejszej analizy, określona przez wnioskodawcę populacja docelowa przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana).</i></p> <p>W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niezgodności przedłożonych analiz wyjaśniono, że na etapie przeglądu tytułów i abstraktów zrezygnowano z ograniczenia kryteriów wyszukiwania pod względem wieku pacjentów oraz obecności mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 w celu zapewnienia jak największej czułości wyszukiwania oraz odnalezienia wszystkich badań potencjalnie zawierających dane dotyczące skuteczności terapii olaparybem u dorosłych chorych z mCRPC i mutacjami BRCA1/2. Wyjaśniono również przyczyny wyłączenia z przeglądu wspomnianych wyżej publikacji.</p>

	Do analizy klinicznej Wnioskodawcy zostały włączone wszystkie odpowiednie badania dotyczące rozpatrywanego problemu decyzyjnego.
Rozdział: 4.1.4	<p>Dotyczy uwagi: <i>Warto podkreślić, że zawarte w AKL dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione są dla pełnej populacji badania (szerszej niż wnioskowana), podczas gdy wyniki dotyczące skuteczności prezentowano dla węższej populacji – kohorty A z mutacjami BRCAm lub ATM, oraz dalej zawężonej subpopulacji z mutacjami w obrębie genów BRCAm.</i></p> <p>Jak zaznaczono w dokumencie Analizy klinicznej, brak wyróżnienia wyników dla węższej populacji BRCAm nie należy uważać za ograniczenie, ponieważ obecność poszczególnych mutacji ma raczej znaczenie w ocenie skuteczności (pacjenci z populacji BRCAm wykazywali lepszą odpowiedź na leczenie niż cała kohorta A lub populacja ogólna), nie zaś w ocenie bezpieczeństwa.</p>
Rozdział: 6.3	<p>Dotyczy uwagi: <i>W wyniku oszacowania wnioskodawcy, roczna liczba sprzedanych opakowań w scenariuszu nowym [REDACTED]. W powyższych oszacowaniach wnioskodawcy nie zamieszczono informacji odnośnie rocznej liczby sprzedanych poszczególnych opakowań leku w dawkach 100 mg i 150 mg (BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.2.2).</i></p> <p>Wyniki przedstawione w dokumencie BIA dotyczące liczby opakowań są zgodne z deklaracjami złożonymi wraz z wnioskiem. [REDACTED]</p>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Rozdział 8	<p>Dotyczy uwag do programu lekowego umieszczonych w tabeli nr 44.</p> <p>Wnioskodawca zgadza się z uwagami Pana Profesora Piotra Potemskiego.</p> <p>Wnioskodawca pragnie jedynie wyjaśnić, że przedłożony do oceny Agencji program lekowy dla olaparybu odnośnie do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>kryteriów wyłączenia z programu</u> był spójny z kryteriami wyłączenia z programu B.56 dla leków hormonalnych nowej generacji – NHA (octanu abirateronu i enzalutamidu). Ponieważ od 1 marca 2022 r. leki nowej generacji są refundowane także w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego bez przerzutów – to kryteria wyłączenia z programu zostały nieco zmodyfikowane i ujednoczone. Wnioskodawca zgadza się z uwagami Pana Profesora Piotra Potemskiego, wpływającymi na spójność zapisów.
Rozdział: 12.	<p>Dotyczy uwagi: <i>W ramach oszacowań rocznej liczby pacjentów, wnioskodawca uwzględnił jedynie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.56. Natomiast zgodnie z ChPL produkt Lynparza (olaparyb) jest wskazany do stosowania w raku jajnika, raku piersi, gruczolakoraku trzustki, raku gruczołu krokowego. W związku z powyższym oszacowania populacji, u której <u>wnioskowana technologia może być zastosowana muszą obejmować pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.</u></i></p> <p>Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko przedstawione w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niezgodności przedłożonych analiz:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W opinii Wnioskodawcy określenie „wnioskowana technologia” dotyczy leku w określonym, wnioskowanym wskazaniu (w tym przypadku jest to rak prostaty), nie zaś we wszystkich wskazaniach w których produkt jest zarejestrowany (a co do których Wnioskodawca nie przygotował oferty cenowej i/lub może nie mieć planów refundacyjnych), dlatego też przedstawiono oszacowania populacyjne odnoszące się wyłącznie do raka prostaty. 2. Przedstawienie dokładnych danych dotyczących analizowanego wskazania stanowi dużo bardziej wartościowe źródło wiedzy oraz podłoże do dalszego wnioskowania w porównaniu z oszacowaniem liczebności populacji we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych leku Lynparza (rak jajnika, rak piersi i gruczolakorak trzustki). <p>W związku z tym Wnioskodawca uznał za zasadne pominięcie dodatkowych danych dotyczących wskazań nieujętych w przedłożonym wniosku.</p>
Rozdział: 12.	<p>Dotyczy uwagi: <i>W BIA nie przetestowano minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</i></p>

	<p>Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko przedstawione w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niezgodności przedłożonych analiz:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W literaturze brakuje danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do polskiej populacji. 2. Brakuje ponadto precyzyjnych danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do sytuacji klinicznej pacjentów, którzy mogliby rozpocząć terapię olaparybem po niepowodzeniu leczenia NHA. <p>Z tego powodu w ramach analizy skorzystano z aktualnych danych NFZ dotyczących rzeczywistej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego B.56. Jedynie chorzy po progresji na terapii NHA mogą rozpocząć terapię olaparybem, stąd wykorzystanie danych NFZ wydaje się dużo bardziej uzasadnione i wiarygodne niż korzystanie z danych epidemiologicznych.</p> <p>Przyjęte w analizie odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia olaparybem zostały potwierdzone z ekspertami na spotkaniu rady doradczej. Ekspertsi osiągnęli konsensus w sprawie poszczególnych odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria. W opinii wnioskodawcy dane NFZ, które raportują realną liczbę pacjentów leczonych z powodu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego oraz jednogłówna opinia grupy ekspertów stanowią znacznie lepsze i precyzyjne źródło wiedzy niż dane epidemiologiczne z literatury.</p>
Rozdział: 13.	<p>Dotyczy uwagi: <i>Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.</i></p> <p>Zgodnie z danymi Wnioskodawcy walidacja modelu została przeprowadzona przez wewnętrznego recenzenta niezaangażowanego w tworzenie oryginalnego modelu. Walidacja obejmowała:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczegółowy przegląd wzorów matematycznych i kolejności obliczeń; • Sprawdzanie funkcjonalności wszelkich wbudowanych makr i podprogramów VBA; • Testowanie wartości maksymalnych w celu zidentyfikowania i skorygowania potencjalnych niespójności w zachowaniu modelu, które mogły być wynikiem błędów programowania; • Sprawdzenie obliczeń pośrednich pod kątem odwołań (np. czy są one powiązane z poprawnymi komórkami) i implementacji (np. czy zastosowano prawidłowe znaki dla poszczególnych parametrów); • Sprawdzanie wprowadzonych danych z odniesieniami i źródłami;

	<ul style="list-style-type: none"> Ocena trafności przewidywanych wyników. <p>Po walidacji wszelkie zidentyfikowane błędy zostały poprawione przed finalizacją modelu.</p>
Rozdział: 13.	<p>Dotyczy uwagi: <i>W analizie wpływu na budżet w oszacowanych w kosztach leczenia pominięto koszty działań niepożądanych, podczas gdy w analizie ekonomicznej koszt ten został uwzględniony.</i></p> <p>Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko przedstawione w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niezgodności przedłożonych analiz:</p>  <p>Biorąc pod uwagę bardzo niski odsetek pacjentów, których dotyczą wskazane w analizie ekonomicznej zdarzenia, a także ich znikomy udział w kosztach ogólnych zrezygnowano z ich uwzględnienia w analizie wpływu na budżet.</p>

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

3. 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

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

* 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.