

Warszawa, 26 września 2022 r.

**Szanowny Pan  
Roman Topór - Mądry  
Prezes  
Agencji Oceny Technologii Medycznych i  
Taryfikacji**

**dot.: Pisma OT.4231.33.2022.AM.2 z dnia 1 września 2022 roku w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Cabazitaxel Ever Pharma, kabazytaksel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiolka 6 ml, kod GTIN: 05909991452735, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiolka 5 ml, kod GTIN: 05909991452728, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiolka 4,5 ml, kod GTIN: 05909991452742**

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo, sygn.: OT.4231.33.2022.AM.2 z dnia 1 września 2022 r., dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” w imieniu Ever Pharma Poland Sp. z o.o. w załączeniu przedkładam zaktualizowane dokumenty spełniające wymagania określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego (Dz. U. z 2021 r. poz. 74). Przedmiotowe analizy przesyłam także w tzw. wersji zażółconej oraz wersji zaczernionej (przeznaczonej do publikacji).

W załączeniu przekazuję również odniesienie do uwag zawartych w piśmie OT.4231.33.2022.AM.2 dot. analiz HTA dla leku Cabazitaxel Ever Pharma®.

Jednocześnie w imieniu Wnioskodawcy informuję, iż wszelkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie a także zawarte we wniosku informacje dotyczące proponowanych cen, mechanizmu podziału ryzyka, wnioskowanego wskazania, dane o cenach i refundacji w państwach członkowskich UE/EFTA a także wszelkie informacje zaczernione w analizach

HTA przekazanych do Agencji stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2020 r. poz. 1913) tj. informacje posiadające wartość gospodarczą, które jako całość lub w szczególnym zestawieniu i zbiorze ich elementów nie są powszechnie znane osobom zwykle zajmującym się tym rodzajem informacji albo nie są łatwo dostępne dla takich osób, o ile uprawniony do korzystania z informacji lub rozporządzania nimi podjął, przy zachowaniu należytej staranności, działania w celu utrzymania ich w poufności, a zatem dostęp do przedmiotowych informacji podlega ograniczeniu na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.).

Wszystkie wskazane powyżej informacje powinny być traktowane jako stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa, a tym samym jako informacje poufne i wymagające utajnienia na każdym etapie w zakresie wnioskowanego procesu refundacyjnego, zwłaszcza na etapie publikacji przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT.

Z uwagi na brak możliwości zacierzenia informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa zawartych w modelach obliczeniowych do analizy ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej, wnosimy o nieujawnianie również tych modeli i objęcie ich poufnością.

Z poważaniem,

Dariusz Matejuk

*General Manager*

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.4231.33.2022.AM.2 dot. analizy HTA dla leku Cabazitaxel Ever Pharma®

### **I. Uwaga do całości analiz**

**Uwaga 1:** *Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: 31 maja 2021 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: sierpień 2022 r.). W analizie problemu decyzyjnego kryteria włączenia opisane na str. 13 nie odpowiadają zapisom zaakceptowanego programu lekowego, w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w: § 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.*

*Dodatkowo z uwagi na fakt, iż po zakończeniu prac nad analizami Wnioskodawcy, wprowadzono zmiany do wnioskowanego programu lekowego m.in. w zakresie badań wykonywanych w celu monitorowania leczenia kabazytakselem, proszę o weryfikację analiz ekonomicznej i wpływu na budżet pod kątem wprowadzonych do programu zmian, tak aby analizy były zgodne z aktualnymi zapisami wnioskowanego programu lekowego. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.*

**Odpowiedź 1:** Zaktualizowano informacje na str. 13 analizy problemu decyzyjnego.

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych stosujących kabazytaksel rozliczany jest w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego”. Ze względu na sposób rozliczania tego rodzaju świadczenia zmiana we wnioskowanym programie lekowym w zakresie badań wykonywanych w celu monitorowania leczenia kabazytakselem nie powoduje zmiany wysokości naliczanego kosztu.

### **II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji**

**Uwaga 2:** *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia) [...]*

**Odpowiedź 2a:**

- Badanie *Watson 2022* to badanie retrospektywne z udziałem chorych, którzy byli leczeni docetakselem oraz potencjalnie kwalifikowali się do leczenia kabazytakselem. Wyniki przedstawiono z podziałem na podgrupy wyodrębnione ze względu na czas do progresji choroby w czasie stosowania pierwszego ART (silna/słaba odpowiedź na

ART). Kabazytaksel był stosowany u chorych w I (0,2%), II (5%), III (16%), IV (31%), V (29%), VI (39%) linii leczenia. W badaniu nie przedstawiono wyników dla określonych sekwencji/linii leczenia, wynik zaprezentowano zbiorczo dla wszystkich chorych leczonych KAB. Zgodnie z kryteriami PICOS (str. 25 Analizy klinicznej) wykluczono badania jeśli opis lub sposób prezentacji danych nie pozwalał na określenie sekwencji leczenia (np. nie można wykluczyć że chorzy stosowali uprzednio ENZ i ABI).

Przegląd systematyczny *Poorthuis 2017* zostanie uwzględniony w raporcie.

Badania *Bahl 2015*, *Heidenreich 2013*, *Heidenreich 2014*, *Buonerba 2017*, *Stenner 2018*, *Sella 2014*, *Parente 2017*, *NCT0125427910* (badanie opublikowane w ww. publikacji *Bahl 2015*) nie spełniają kryterium włączenia do analizy. Kryteria włączenia do analizy zostały opisane w PICOS na str. 25. Kryteria brzmią następująco: w przypadku badań, w których przedstawiono jedynie wyniki dla interwencji badanej (brak wyników dla ramienia komparatora) włączane będą badania, w których opublikowano zarówno medianę OS jak i PFS. W badaniach nie opublikowano mediany OS i PFS. Badania zostały uwzględnione w Tabeli 17.6 na str. 250, gdzie wskazano powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.

- Wytyczne *PCCDC 2021* zostaną uwzględnione w analizie. W przypadku pozostałych wytycznych odstępiono od ich opisu z następujących powodów:
  - *APCCC 2021* – brak kompleksowych wytycznych dotyczących leczenia mCRPC. Dokument dotyczy leczenia mHSCP, zastosowania ligandu PSMA w diagnostyce i leczeniu oraz molekularnej charakterystyki tkanek i krwi chorego. W przypadku leczenia mCRPC przedstawiono jedynie informacje dotyczące zastosowania PSMA.
  - *ASCO 2022* – rekomendacja z 2022 roku dotycząca zastosowania radiofarmaceutyku lutet-PSMA (Lu-PSMA-617), która została opublikowana wyłącznie na stronie internetowej i nie stanowi pełnych wytycznych leczenia mCRPC;
  - *ESMO 2020* – dokument uwzględniony w *Analizie problemu decyzyjnego*.
- Rekomendacje *NCPE 2012*, *NCPE 2014* oraz *PBAC 2022* zostaną uwzględnione w analizie. Pozostałe rekomendacje nie zostały opublikowane w języku angielskim. W raporcie uwzględniono wyłącznie rekomendacje finansowe wydane przez zagraniczne organizacje, które opublikowano w języku angielskim (informacja ta została zamieszczona na str. 52 w *Analizie problemu decyzyjnego*).

**Odpowiedź 2b:** Przegląd systematyczny Yanagisawa 2022 i wytyczne NCCN 2022 wersja 4.2022 zostaną uwzględnione w analizie.

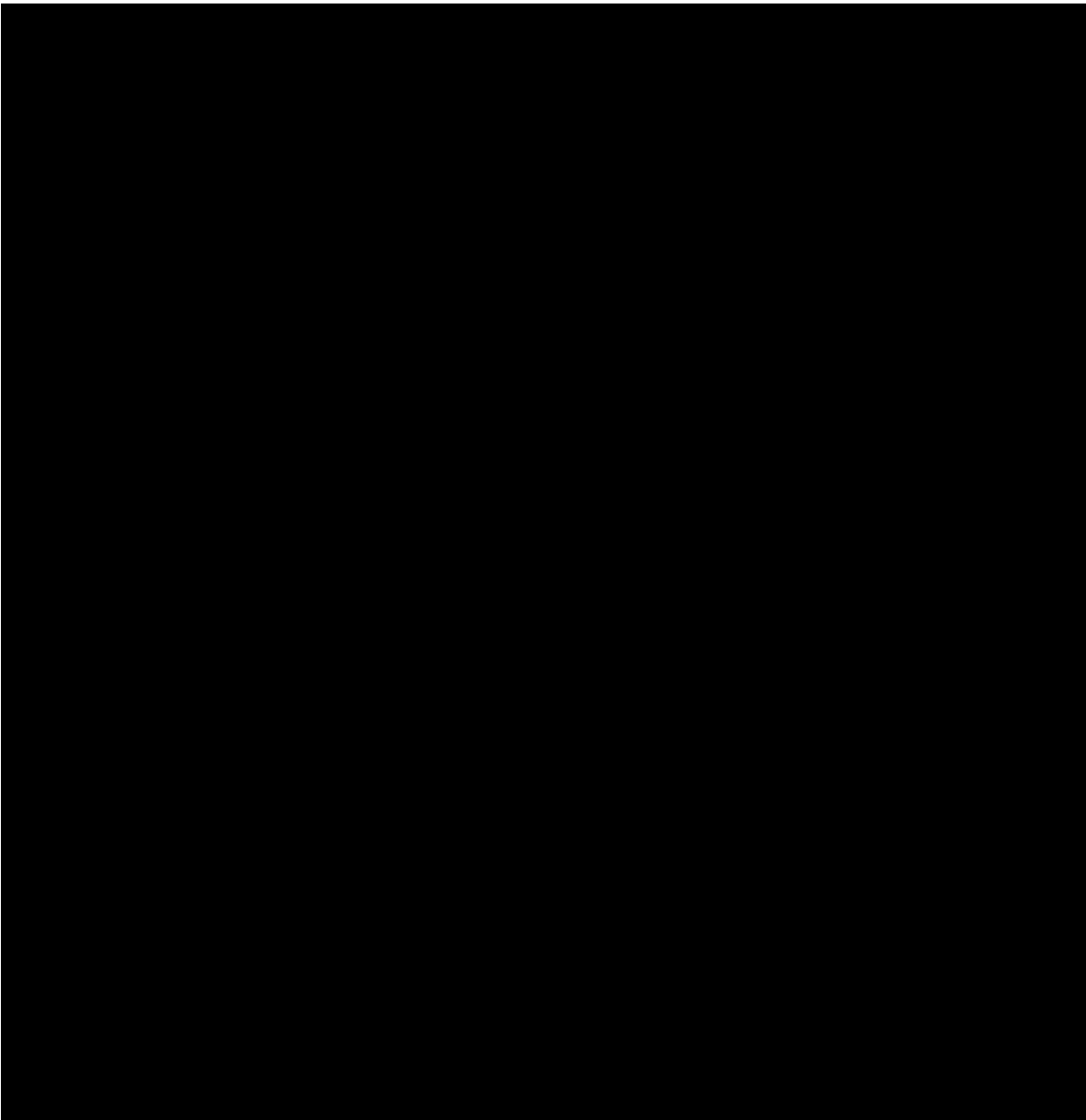
### **III. W ramach analizy klinicznej**

**Uwaga 3:** W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy przedstawiono wybrane produkty lecznicze stosowane we wnioskowanym wskazaniu (rozdz. 5.2 APD). Nie omówiono szczegółowo dichlorek radu-223, wymienianego m.in. w wytycznych klinicznych.

**Odpowiedź 3:** Dichlorek radu-223 nie stanowi komparatora dla kabazytakselu w rozpatrywanym wskazaniu, dlatego nie został szczegółowo opisany w rozdz. 5.2 (wy tłumaczenie przedstawiono w odpowiedzi 4).

**Uwaga 4:** Jako aktywne komparatory dla zastosowania skojarzenia kabazytakselu oraz prednizonu lub prednizolonu obrano enzalutamid oraz octan abirateronu, nie uwzględniono natomiast dichlorek radu-223. Należy zauważyć, że dichlorek radu-223 jest wymieniany jako opcja terapeutyczna przez wytyczne kliniczne i pomimo ograniczonej populacji chorych również stanowi komparator dla kabazytakselu. Zasadnym jest zatem uwzględnienie chlorku radu-223 jako komparatora. Powyższe znajduje również potwierdzenie w opiniach ekspertów ankietowanych przez Wnioskodawcę.

**Odpowiedź 4:** Eksperci kliniczni stwierdzili, że dla wnioskowanej populacji technologiami alternatywnymi dla kabazytakselu są: enzalutamid, octan abirateronu i BSC. Uwzględnienie chlorku radu-223 jako komparatora nie znajduje zatem potwierdzenia w opinii ankietowanych ekspertów. Eksperci kliniczni uznali, że liczba chorych, którzy mogliby zastosować rad-223 we wnioskowanej populacji jest znacznie ograniczona, a dodatkowo biorąc pod uwagę heterogeniczność dostępnych dowodów klinicznych wykonanie porównania kabazytaksel vs dichlorek radu-223 **nie jest uzasadnione**. Poniżej treść stanowiska ekspertów:



**Uwaga 5:** *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił oceny ryzyka błędu systematycznego badania CABARESC wg zaleceń Cochrane.*

**Odpowiedź 5:** Nie przedstawiono oceny badania CABARESC wg skali Cochrane, ponieważ w raporcie uwzględniono wyniki opublikowane dla części chorych z badania, którzy zakończyli leczenie między grudniem 2011 a majem 2014. W publikacji *van Soest 2015* wyodrębniono 2 kohorty: chorych wcześniej nieleczonych ABI lub ENZ oraz chorych wcześniej leczonych ABI lub ENZ. Wyniki uwzględnione z publikacji *van Soest 2015* dla kohorty spełniającej kryteria

włączenia do niniejszej analizy nie odpowiadają pierwotnym grupom, do których chorzy byli randomizowani (kabazytaksel vs kabazytaksel + budezonid). Informację tą przedstawiono na str. 44 *Analizy klinicznej*.

W celach poglądowych raport uzupełniono o ocenę badania CABARESC wg zaleceń Cochrane. Należy jednak podkreślić, że nie można odnieść oceny błędu systematycznego w badaniu CABARESC do wyników szczególnej kohorty chorych z badania, która została opisana w raporcie. Ocenę przeprowadzono w oparciu o publikację: Nieuweboer AJ, de Graan AM, Hamberg P, Bins S i in., *Effects of Budesonide on Cabazitaxel Pharmacokinetics and Cabazitaxel-Induced Diarrhea: A Randomized, Open-Label Multicenter Phase II Study*. Clin Cancer Res. 2017 Apr 1;23(7):1679-1683.

**Uwaga 6:** *Opis metodyki badania, nie uwzględnia wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił informacji odnośnie typu testowanej hipotezy w badaniach włączonych do AKL, lub informacji, iż brak jest danych na ten temat.*

**Odpowiedź 6:** Raport uzupełniono o informacje odnośnie typu testowanej hipotezy statystycznej w badaniach randomizowanych.

#### **IV. W ramach analizy ekonomicznej**

**Uwaga 7:** *Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę kosztów użyteczności (CUA). Obrana technika analityczna nie jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r. W rozpatrywanym przypadku, w ramach porównania pośredniego wykazano brak różnic pomiędzy terapią z zastosowaniem kabazytakselu, a terapiami z zastosowaniem enzalutamidu lub octanu abirateronu. Zgodnie z treścią wytycznych „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”. Należy też zauważyć, że wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej.*

*Niemniej z uwagi na fakt, iż analiza użyteczności kosztów może stanowić analizę dodatkową, w ramach niniejszego pisma odniesiono się również do niespełnienia wymagań minimalnych w zakresie CUA.*

**Odpowiedź 7:** W analizie ekonomicznej zastosowano technikę analityczną CUA mając na względzie, że w ramach analizy należy porównać kompleksowo cały proces leczenia chorych w horyzoncie czasowym wystarczająco długim, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Dodanie kabazytakselu jako jednej z linii leczenia powoduje wydłużenie ścieżki leczenia (schemat leczenia zostaje poszerzony o dodatkową linię leczenia). Uwzględniając krzywe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dodanie kabazytakselu jako jednej z linii leczenia powoduje wydłużenie wymodelowanego czasu przeżycia całkowitego chorych stosujących schematy leczenia zawierające kabazytaksel w porównaniu z czasem przeżycia całkowitego chorych stosujących schematy leczenia niezawierające kabazytakselu.

Analizowano różne sekwencje leczenia w zależności od umiejscowienia kabazytakselu w danej ścieżce leczenia, a nie sam kabazytaksel. Wyniki z publikacji *Angelergues 2018* oraz *Delanoy 2018* te wskazują, że niezależnie od linii leczenia terapia kabazytakselem przynosi korzyści terapeutyczne. Kabazytaksel zachowuje swoją aktywność przeciwnowotworową również u chorych uprzednio leczonych octanem abirateronu lub enzalutamidem.

W ramach analizy ekonomicznej porównywano całą ścieżkę leczenia a nie tylko substancję vs substancję umiejscowioną w danym schemacie. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż wydłużenie ścieżki leczenia poprzez dodanie kabazytakselu powoduje zwiększenie liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY). [REDACTED]

**Uwaga 8:** *Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wnioskodawca przyjął arbitralnie założenia odnośnie skuteczności leczenia z zastosowaniem enzalutamidu, octanu abirateronu w ramach III linii, po terapii kabazytakselem (dot. ścieżki leczenia KAB-ENZ-BSC/KAB-ABI-BSC) na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301 (str. 31, 44, 47 AE Wnioskodawcy). Należy podkreślić, że w uwzględnionych badaniach uczestniczyli jedynie pacjenci po I lub II schematach chemioterapii, w tym zawierających*



*docetaksel, a nie po terapii kabazytakselem. Zachodzi więc konieczność weryfikacji założeń względem dowodów pochodzących z badań dot. stosowania enzalutamidu i octanu abirateronu, po terapii kabazytakselem.*

*Ponadto nieuzasadnione jest wykorzystanie w modelu tych samych wartości użyteczności dla chorych leczonych enzalutamidem i octanem abirateronu w ramach II linii terapii (po chemioterapii) oraz w ramach III linii (po terapii kabazytakselem) (str. 34 AE Wnioskodawcy). W ramach ścieżki leczenia KAB-ENZ-BSC/KAB-ABI-BSC dla chorych leczonych enzalutamidem lub octanem abirateronu należy wykorzystać w modelu odpowiednie wartości użyteczności, pochodzące z publikacji dot. chorych leczonych wcześniej III liniami terapii, w tym kabazytakselem. Uwaga dotyczy również przyjętych wartości użyteczności dla chorych stosujących BSC w ramach tej ścieżki leczenia.*

*W odniesieniu do terapii kabazytakselem w ramach III linii (ścieżki leczenia KAB-BSC) przyjęto skuteczność terapii na podstawie badania TROPIC (str. 30 i 45 AE Wnioskodawcy), w którym uczestniczyli pacjenci po I-III schematach chemioterapii. Należy jednak podkreślić, że badanie to zostało przeprowadzone przed dopuszczeniem do stosowania enzalutamidu i octanu abirateronu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, w związku z tym jego wyniki nie odnoszą się do pacjentów leczonych wcześniej ww. substancjami. Niezbędne jest przedstawienie uzasadnienia dla wykorzystania tych danych w modelu lub przyjęcie alternatywnych danych, odpowiadających założonej ścieżce leczenia.*

*Ponadto w ramach AE (str. 74-78 AE Wnioskodawcy) uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z układem kostnym, co nie zostało oparte na wynikach AKL. Nie przedstawiono również uzasadnienia za przyjęciem danych dotyczących częstości występowania zdarzeń kostnych z badania PREVAIL dla kabazytakselu. W badaniu PREVAIL nie stosowano kabazytakselu, a enzalutamid. Ponadto pacjenci do niego włączeni nie byli wcześniej leczeni chemioterapią.*

*Zgodnie z ChPL Cabazitaxel Ever Pharma u pacjentów przed każdym podaniem produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma należy zastosować premedykację składającą się m.in. z deksametazonu – należy zatem uwzględnić jego koszt w analizie. Ponadto wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leków przeciwhistaminowych stosowanych jako leczenie wspomagające, uzasadniając to brakiem refundacji produktów zawierający chlorfenaminę. Koszt ich stosowania powinien zostać uwzględniony po stronie pacjenta, w perspektywie wspólnej analizy (str. 58-65 AE Wnioskodawcy).*

*Wyżej wymieniane uwagi dotyczą również analizy wpływu na budżet.*

**Odpowiedź 8:**

Należy mieć na uwadze, iż krzywe dotyczące skuteczności leczenia chorych enzalutamidem oraz octanem abirateronu w ramach III linii uwzględniają (zostały „przemnożone” przez) skuteczność i bezpieczeństwo chorych z poprzedniej linii, tj. chorych leczonych kabazytaksem.

odsetki chorych w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego będą niższe niż chorych leczonych kabazytaksem w ramach II linii (ścieżka leczenia KAB-ENZ-BSC oraz KAB-ABI-BSC). W związku z powyższym należy zauważyć, że pogorszenie skuteczności i bezpieczeństwa u chorych leczonych enzalutamidem oraz octanem abirateronu w ramach III linii, po terapii kabazytaksem jest docelowo uwzględnione w analizie ekonomicznej.

W modelu ekonomicznym uwzględniono trzy stany, tj. brak progresji choroby, progresja choroby oraz zgon. Wartość użyteczności przypisywano w zależności od leczenia jakie stosował chory. W przypadku chorych stosujących kabazytaksel, enzalutamid oraz octan abirateronu przypisano taką samą wartość użyteczności ze względu na fakt, iż chorzy ci pozostawali na skuteczniejszej terapii. Natomiast w grupie chorych stosujących BSC założono niższą jakość życia wynikającą z szybszego pogarszania stanu zdrowia chorych. Wskazują na to wnioski AKL w której określono, iż wyniki chorych stosujących BSC są istotnie gorsze. Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym różnicowano użyteczność chorych w ramieniu BSC w zależności od stanu, w którym się znajdują, tj. chorzy w stanie PFS oraz chorzy w stanie PD. Tym samym w przypadku chorych stosujących BSC w stanie PFS przyjęto wartość użyteczności wyższą od jakości życia uwzględnionej w ramach analizy podstawowej w przypadku chorych stosujących BSC w stanie PD.

W badaniu tym porównano kabazytaksel i mitoksantron u chorych po uprzedniej terapii docetaksemem, co odpowiada następującym sekwencjom leczenia **DOC → KAB vs DOC → MIT**. Tym samym grupa leczona mitoksantronem przybliży efekt komparatora, ponieważ mitoksantron jest stosowany jako terapia paliatywna u chorych, którzy nie tolerują innych terapii [NCCN 2022]. Skuteczność mitoksantronu jest porównywalna do

skuteczności prednizolonu w monoterapii [Green 2015], a więc leczenia objawowego. Dodatkowo w analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania CARD, porównującego KAB vs ART u chorych po uprzedniej terapii docetakselem oraz ART (przed lub po leczeniu docetakselem), co odpowiada następującym sekwencjom leczenia DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART. Ze względu na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, a tym samym niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ART po ART stwierdzono, że taka sekwencja leczenia może również przybliżać skuteczność BSC. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej zostaną uwzględnione zdarzenia niepożądane związane z układem kostnym w oparciu o wyniki AKL. Częstość występowania zdarzeń kostnych zostanie zaczerpnięta z publikacji *Fizazi 2020*, w której przedstawiono wyniki dotyczące m.in. rodzaju zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym wraz z odsetkiem pacjentów, u których dane zdarzenie kostne wystąpiło.

Koszt deksametazonu zostanie uwzględniony w analizie ekonomicznej w przypadku chorych stosujących kabazytaksel. Koszt leków przeciwhistaminowych stosowanych jako leczenie wspomagające – produkty zawierające chlorfenaminę, zostanie uwzględniony po stronie pacjenta, w perspektywie wspólnej analizy.

Uwzględnienie wyżej wymienionych uwag w ramach analizy ekonomicznej jest jednoznaczne z uwzględnieniem powyższych uwag również w analizie wpływu na budżet, gdyż analiza BIA zbudowana jest w oparciu o analizę AE.

**Uwaga 9:** *Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z uwagi na powyższe niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań, przy których koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER.*

**Odpowiedź 9:** Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane, dowodzące wyższości KAB nad BSC. W badaniach *TROPIC* i *CARD* wykazano przewagę kabazytakselu nad najlepszym leczeniem wspomagającym. Należy uznać, iż wykazanie wyższości leku nad jedną z dotychczas refundowanych technologii w danym wskazaniu jest warunkiem wystarczającym do tego, aby uznać, iż art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie ma zastosowania.

**Uwaga 10:** Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie:* W ramach analizy podstawowej przyjęto bez wskazania uzasadnienia wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji *Fizazi 2020*.

**Odpowiedź 10:** Uzasadnienie przyjęcia w ramach analizy podstawowej wartości użyteczności na podstawie publikacji *Fizazi 2020* przedstawiono w rozdziale 7.3. Rozszerzony opis uzasadnienia zostanie dodany do rozdziału 7.3. oraz rozdziału 9.

**Uwaga 11:** Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie:* W ramach analizy wrażliwości przyjęto bez uzasadnienia wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji *Murasawa 2019*, *Dearden 2018*, *Okumura 2021*.

**Odpowiedź 11:** Uzasadnienie przyjęcia w ramach analizy wrażliwości wartości użyteczności na podstawie publikacji *Murasawa 2019*, *Dearden 2018*, *Okumura 2021* zostanie dodane do opisu analizy ekonomicznej (rozdział 7.3. oraz rozdział 9.).

## **V. W ramach analizy wpływu na budżet**

**Uwaga 12:** Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie:* Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dot. proponowanego przejęcia udziałów w rynku przez kabazyteksel w scenariuszu nowym. Udziały w rynku dla kabazytakselu zostały założone arbitralnie, natomiast odsetki testowane w ramach analizy

wrażliwości nie zostały przyjęte na podstawie wiarygodnego, alternatywnego źródła (str. 25-26 BIA).

*Należy przetestować ww. wartości w ramach analizy wrażliwości na podstawie alternatywnych źródeł danych.*

**Odpowiedź 12:** Dodatkowy opis uzasadnienia dot. proponowanego przejęcia udziałów w rynku przez kabazyteksel w scenariuszu nowym zostanie dodany do rozdziału 2.5.4.1.

W ramach analizy wrażliwości zostaną przetestowane odsetki udziałów rynkowych przejmowanych przez kabazyteksel uzyskane na podstawie alternatywnych źródeł danych.

**Uwaga 13:** *Analiza wpływu na budżet zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku, jednak występują rozbieżności w tym zakresie w ramach analizy (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Przedstawiona w BIA Wnioskodawcy (tabela 13 str. 27) liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku nie zgadza się z oszacowaną i przedstawioną w rozdz. 2.5.1 i 2.5.2.*

**Odpowiedź 13:** Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku przedstawiona w analizie wpływu na budżet (tabela 13 str. 28) zostanie zaktualizowana.

**Uwaga 14:** *Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Nie jest jasne, jaka będzie liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu jej refundacją w II roku refundacji. W BIA wnioskodawcy nie przedstawiono wystarczających informacji, czy wskazana liczebność pacjentów w II roku refundacji dotyczy chorych nowo włączonych do terapii kabazytakselem czy również uwzględnia pacjentów, którzy kontynuują terapię w ramach drugiego roku leczenia. W analizie należy wskazać łączną liczebność pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w II roku refundacji oraz sposób jej oszacowań.*

**Odpowiedź 14:** Opis analizy wpływu na budżet (rozdział 2.5.4.2.) zostanie uzupełniony o informację, czy wskazana liczebność pacjentów w II roku refundacji dotyczy chorych nowo włączonych do terapii kabazytakselem czy również uwzględnia pacjentów, którzy kontynuują terapię w ramach drugiego roku leczenia. W opisie analizy zostanie wskazana łączna liczebność pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w II roku refundacji oraz sposób jej oszacowań.

**Uwaga 15:** *Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Przyjęty w analizie wrażliwości w wariacie maksymalnym odsetek chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wśród wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego jest taki sam jak w wariacie prawdopodobnym, z kolei przyjęty w analizie wrażliwości w wariacie minimalnym odsetek chorych bez przerzutów wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego jest taki sam jak w wariacie prawdopodobnym. Natomiast odsetek chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (czas podwojenia PSA wynosi  $\leq 10$  miesięcy) bez przerzutów wśród chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów jest identyczny dla wszystkich trzech wariantów (minimalnego, prawdopodobnego oraz maksymalnego, str. 22 BIA). W analizie wrażliwości należy przyjąć alternatywne wartości powyższych parametrów, zgodne z przyjętymi scenariuszami lub uzasadnić dlaczego ich wartość nie ulega zmianie.*

*Ponadto w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego nie testowano alternatywnych linii trendu wykorzystanych do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy.*

**Odpowiedź 15:** W przypadku szacowania populacji nie każdy z wykorzystanych parametrów powinien być różnicowany ze względu na wariant minimalny, prawdopodobny oraz maksymalny. Analogicznie w przypadku linii trendu niezasadne jest użycie odmiennych linii trendu w każdym z wariantów analizy, tj. minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym. Uwzględnienie dla każdego z parametrów wykorzystanych do oszacowania populacji oraz dla każdej linii trendu wariantu minimalnego, prawdopodobnego i maksymalnego doprowadziłoby do uzyskania wysokiej rozbieżności wyników analizy wpływu na budżet pomiędzy poszczególnymi wariantami. Tak skrajne oszacowania należałoby uznać za nierealne, zaś przedstawiane w analizie warianty powinny jak najlepiej odwzorowywać rzeczywistość oraz testować parametry obarczone największym ryzykiem błędu oszacowania.

W ramach analizy wrażliwości zostaną przetestowane alternatywne linie trendu wykorzystane do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy.

**Uwaga 16:** BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie:* Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych linii trendu wykorzystanych do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy.

**Odpowiedź 16:** Uzasadnienie dla przyjętych linii trendu wykorzystanych do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy przedstawiono w rozdziale 2.5.1. (str. 18-19). Rozszerzony opis uzasadnienia zostanie dodany do rozdziału 2.5.1.

### **Dodatkowe prośby**

**Prośba 1:** Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

**Odpowiedź:** Powyższe uwagi zaimplementowane zostaną do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

**Prośba 2:** Proszę również o aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

**Odpowiedź:** Dotychczas przekazane Agencji dokumenty wraz z modelem są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, tj. opracowane zostały na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w dniu złożenia wniosku oraz aktualnych na dzień złożenia wniosku refundacyjnego komunikatów DGL. Tym samym odstąpiono od wykonania aktualizacji analiz względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.