

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.33.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych na 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 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:

..... *Dariusz Matejka*

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

..... *R220520802, R220520801, R220520800*

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

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 2022 r., poz. 463 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 2021, poz. 1285 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 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

10.XI.2022 D. Matejka

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

10.XI.2022 D. Matejka

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6., tabl. 9.10, str. 27, 28	<p>Jednakże wątpliwości analityków Agencji budzi fakt wykluczenia spośród technologii alternatywnych dichlorku radu-223, który jest zalecany przez wytyczne w przypadku objawowych przerzutów do kości i w drugiej linii leczenia po DOC oraz refundowany w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).</p> <p><u>Komentarz:</u> Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko wyrażone w odpowiedzi na minimalne wymagania, że dichlorek radu-223 nie stanowi dla kabazytakselu technologii alternatywnej, w dużej mierze ze względu na charakterystykę populacji, w której jest stosowany.</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi stosowanie radu-233 jest ograniczone do chorych z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów do trzewi. Zastosowanie radu ogranicza się zatem do szczególnej subpopulacji, a nie większej grupy chorych z populacji docelowej. Potwierdzają to również wnioski z odnalezionych badań obserwacyjnych. Przykładowo w badaniu obserwacyjnym <i>Delanoy 2018</i>, w którym spośród licznej kohorty chorych (N=669) jedynie 5 chorych otrzymało rad-233 w dalszej linii leczenia (1 chory po leczeniu DOC → ART oraz 4 chorych po leczeniu DOC → ART → KAB). Nie odnaleziono również badań, w których kabazytaksel zostałby porównany z radem-233 we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym dowody klinicznie są niezwykle ograniczone, co dodatkowo wspiera fakt, że rad-233 nie jest terapią powszechnie stosowaną we wnioskowanym wskazaniu.</p>
Rozdział 5.2.2., tabl. 47, str. 71	<p>Wnioskodawca dla porównania KAB vs ENZ oraz KAB vs ABI wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <p><u>Komentarz:</u> W tabeli 47 Analitycy Agencji przedstawili progowe ceny zbytu netto takie same jak w tabeli 46 dla porównania KAB vs ENZ i KAB vs ABI. W ramach uzupełnienia minimalnych wymagań w modelu ekonomicznym oszacowano ceny progowe wynikające z art. 13 ust. Ustawy o refundacji dla porównania KAB vs ENZ oraz KAB vs ABI w przypadku wykorzystania techniki minimalizacji kosztów. Urzędowe ceny zbytu zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie</p>

	<p>minimalnych wymagań (par. 5 art. 6 pkt 3) przedstawione zostały w Aneksie do zlecenia 70/2022, nie przedstawiono ich jednak w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.</p>
<p>Rozdział 5.3., tabl. 52, str. 77</p>	<p>W AE przyjęto założenia dotyczące skuteczności niezgodne z wynikami AKL, szczegółowo przedstawiono w rozdz. 5.3.1 AWA.</p> <p><u>Komentarz:</u> Założenia analizy ekonomicznej w zakresie skuteczności poszczególnych terapii są spójne z wynikami analizy klinicznej, tj. uwzględniono brak IS różnicy między KAB i ABI, a także między KAB i ENZ w odniesieniu do czasu przeżycia chorych. Natomiast dodatkowo w analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie całej ścieżki leczenia chorych w celu określenia jak wprowadzenie KAB do praktyki klinicznej wpłynie na przeżycie chorych, którzy do tej pory nie mieli dostępu do dodatkowego leczenia jakim jest KAB. W analizie klinicznej nie podejmowano tematu wydłużenia ścieżki leczenia o KAB, a jedynie względną skuteczność terapii w określonych miejscach ścieżki leczenia. Reasumując, w ramach analizy ekonomicznej starano się przedstawić sytuację, która realnie pojawi się w przyszłości, czyli po wydaniu pozytywnej decyzji dla refundacji kabazytakselu. Stosowanie kabazytakselu rozszerzy dotychczasową ścieżkę terapeutyczną i tym samym pozwoli zastosować lekarzom ścieżkę leczenia wydłużoną o jedną dodatkową aktywną terapię, która istotnie wpływa na przeżycie chorego z RGK.</p>
<p>Rozdział 5.3.1., str. 78</p>	<p>W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził stosowne obliczenia (CMA). Jako źródło dla czasu stosowania leczenia wnioskodawca posłużył się danymi z badań klinicznych celem odzwierciedlenia realnej praktyki. Na podstawie analizy klinicznej wnioskodawca przyjął medianę liczby cykli leczenia kabazytaksel równą 6 (dominanta). Medianę miesięcy stosowania enzalutamidu przyjęto wartość 8,3 mies. na podstawie badania AFFIRM. Natomiast jako medianę miesięcy stosowania octanu abirateronu przyjęto wartość 8,0 mies. na podstawie badania COU-AA-301. Należy zaznaczyć, że ChPL dla leku kabazytaksel nie definiuje maksymalnej liczby cykli kabazytakselu możliwej do zastosowania.</p> <p><u>Komentarz:</u> Należy podkreślić, iż w przypadku enzalutamidu oraz octanu abirateronu czas leczenia tak jak w przypadku kabazytakselu nie jest ograniczony do określonej maksymalnej liczby cykli. Zakończenie leczenia przy użyciu ENZ/ABI następuje gdy wystąpi progresja choroby, objawy nadwrażliwości, działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia, utrzymujące się pogorszenie stopnia sprawności ogólnej lub gdy nastąpi rezygnacja pacjenta. W związku z powyższym, na potrzeby oszacowania kosztów poszczególnych terapii w ramach CMA, do określenia długości czasu leczenia poszczególnymi lekami wykorzystano mediany z badań klinicznych a w przypadku kabazytakselu najczęściej powtarzającą się</p>

	wartość mediany liczby cykli leczenia (dominanta). Tym samym w przypadku każdej z terapii uwzględniono realny czas leczenia daną substancją.
Rozdział 5.3.1., str. 79	<p>Wnioskodawca przyjął założenia odnośnie skuteczności leczenia z zastosowaniem enzalutamidu, octanu abirateronu w ramach III linii, po terapii kabazytakselem. Należy podkreślić, że w uwzględnionych badaniach uczestniczyli jedynie pacjenci po I lub II schematach chemioterapii, w tym zawierających docetaksel, a nie po terapii kabazytakselem, co może mieć wpływ na uzyskiwane przez pacjentów wyniki i czas ich leczenia.</p> <p><u>Komentarz:</u> Skuteczność leczenia chorych enzalutamidem oraz octanem abirateronu w ramach III linii, po terapii kabazytakselem określono na podstawie badań klinicznych. 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 kabazytakselem. W związku z powyższym należy zauważyć, że pogorszenie skuteczności i bezpieczeństwa u chorych leczonych enzalutamidem oraz octanem abirateronu w ramach III linii, po terapii kabazytakselem jest docelowo uwzględnione w analizie ekonomicznej. Tym samym przyjęte założenia odnośnie skuteczności leczenia z zastosowaniem enzalutamidu, octanu abirateronu w ramach III linii, po terapii kabazytakselem należy uznać za zasadne i oparte na najlepszych dostępnych danych.</p>
Rozdział 5.3.1., str. 79	<p>W modelu przyjęto te same wartości użyteczności dla chorych leczonych enzalutamidem i octanem abirateronu w ramach II linii terapii (po chemioterapii) oraz w ramach III linii (po terapii kabazytakselem) oraz dla pacjentów leczonych BSC w stanie progresji (PD) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Odpowiednie wartości użyteczności dla chorych leczonych enzalutamidem, octanem abirateronu lub stosujących BSC w ścieżkach leczenia KAB→ENZ→BSC oraz KAB→ABI→BSC powinny pochodzić z publikacji dot. chorych leczonych wcześniej III liniami terapii, w tym kabazytakselem. Należy podkreślić, że przyjęcie jednakowych wartości użyteczności wpływa na niepewność wyników.</p> <p><u>Komentarz:</u> 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. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw użyteczności zaczerpnięty z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych. Wyniki analizy</p>

	<p>samym przyjęte założenie odnośnie jednakowej użyteczności chorych stosujących aktywne leczenie należy uznać za konserwatywne.</p> <p>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. Wyniki analizy wrażliwości wskazują na niewielki wpływ na wartość ICUR różnicowania użyteczności chorych w ramieniu BSC.</p>
<p>Rozdział 5.3.1., str. 79</p>	<p>Uwaga odnośnie kosztu monitorowania leczenia kabazytakselem, tj. może być wyższy dla realizatora programu.</p> <p><u>Komentarz:</u> W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet testowano alternatywne (wyższe) koszty monitorowania leczenia chorych. Wyniki porównań cechują się małą wrażliwością na zmianę wysokości kosztów monitorowania leczenia.</p>
<p>Rozdział 6.3., tabl. 59, str. 89</p>	<p>Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej, w której będzie stosowana technologia wnioskowana z wykorzystaniem założeń arbitralnych, niepopartych wiarygodnym źródłem.</p> <p><u>Komentarz:</u> Za założenia arbitralne przyjęte do oszacowania liczebności populacji docelowej, w której będzie stosowana technologia wnioskowana w Analizie Weryfikacyjnej Agencji uznano założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków oraz odsetka chorych stosujących ENZ/ABI przed/po chemioterapii. Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków oparte są na <u>dowodach klinicznych</u> dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przedstawionych w ramach analizy klinicznej. Natomiast założenia odnośnie odsetka chorych stosujących ENZ/ABI przed/po chemioterapii określono na podstawie [REDACTED]. Ponadto na stronie 20 Analizy Weryfikacyjnej Agencji zamieszczono następującą treść: „Jednak, biorąc po uwagę przyjęty przez wnioskodawcę na podstawie [REDACTED] [REDACTED], wydaje się, że oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej jest zbliżona do danych NFZ przedstawionych w powyższej tabeli.” W związku z powyższym przyjętych założeń nie należy utożsamiać z założeniami arbitralnymi.</p>

	przedstawionych w powyższej tabeli." W związku z powyższym przyjętych założeń nie należy utożsamiać z założeniami arbitralnymi.
--	---

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* 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*	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.