

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.0.12.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Orgovyx (relugoliks) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku w ramach listy aptecznej: „Leczenie zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego”

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:

Marta Gromada

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Orgovyx (relugoliks) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku w ramach listy aptecznej: „Leczenie zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego”

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej OT.423.0.12.2023 Orgovyx (relugoliks)

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 2022 r., poz.2561),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561), 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.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą 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.

Pracownik działający na podstawie udzielonego pełnomocnictwa dotyczącego lek Orgovyx (relugoliks)

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

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

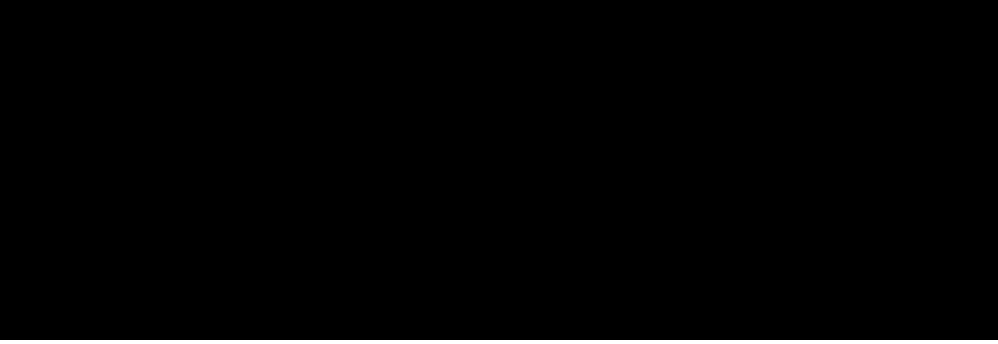
18.08.2023 Marta Gromada

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

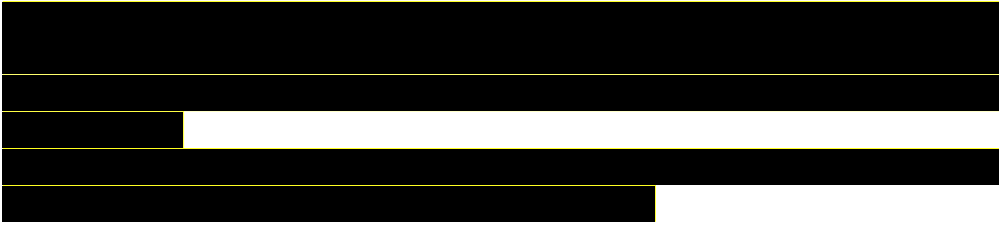
18.08.2023 Marta Gromada

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.4.1., str. 36	<p> Wynik dla przeżycia całkowitego przedstawiono w postaci „Różnicy między interwencjami” – bezwzględnej różnicy w odsetku przeżyć między porównywanymi grupami. Zgodnie z protokołem badania HERO do oszacowania wpływu badanej terapii na przeżycie całkowite zostanie zastosowany estymator KaplanaMeiera (K-M). W opinii analityków Agencji zastosowanie estymatora K-M w lepszy sposób odzwierciedlałoby wpływ interwencji i komparatora na przeżycie całkowite, niż uwzględniony przez autorów analizy Wnioskodawcy parametr. </p> <p> <u>Komentarz:</u> Zgodnie z protokołem, do opisanego rozkładu przeżycia dla każdego ramienia leczenia zastosowano metodę Kaplana-Meiera. W ramach analizy przedstawiono wartości estymowanych współczynników przeżycia oraz różnicę dla estymowanego prawdopodobieństwa przeżycia. W związku z powyższym przedstawione wartości nie stanowią odsetka chorych żyjących, a oparte o metodę Kaplana-Meiera estymowane prawdopodobieństwo przeżycia. </p>
Rozdział 5.3.1., str. 68	<p> Nie testowano w ramach analizy wrażliwości wpływu założeń dotyczących zmian długości horyzontu czasowego. </p> <p> <u>Komentarz:</u> W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki uwzględnienia alternatywnych długości horyzontu czasowego </p>
Rozdział 5.3.2., str. 69, Rozdział 5.4., str. 71	 <p> Głównymi ograniczeniami analizy jest założenie wystąpienia takiego samego prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych między REL a DEG na podstawie podobnej skuteczności wykazanej w AKL Wnioskodawcy w obu ramionach leczenia. </p>

	<p><u>Komentarz:</u> Zgodnie z <i>Analizą kliniczną</i>, w badaniu C27003 wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa REL i DEG w zakresie częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonu – w żadnej z grup nie zgłoszono zgonu; • częstość występowania SAE o dowolnym stopniu nasilenia nie różniła się istotnie statystycznie między REL a DEG (1,5% vs. 7,9%); • częstość występowania SAE związanych z badanym lekiem – w żadnej z grup nie zgłoszono SAE związanego z badanym lekiem; • częstość występowania TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia była niższa w grupie REL w porównaniu do DEG (86,2% vs. 97,4%) – różnica była istotna statystycznie; • częstość występowania TEAE o ≥3. stopniu nasilenia nie różniła się istotnie statystycznie między REL a DEG (1,5% vs. 10,5%); • częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem o dowolnym stopniu nasilenia nie różniła się istotnie statystycznie między REL a DEG (76,9% vs. 73,7%); • częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem o ≥3. stopniu nasilenia nie różniła się istotnie statystycznie między REL a DEG (0,0% vs. 2,6%). <p><i>Analiza kliniczna</i> wykazała jedynie istotne statystycznie różnice w przypadku częstości występowania TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia, przy czym niższy odsetek występowania tych zdarzeń dotyczył ramienia REL. Tym samym przyjęcie założenia o braku różnic w ramach <i>Analizy ekonomicznej</i> jest podejściem konserwatywnym.</p>
<p>Rozdział 5.3.2., str. 69</p>	<p>Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie analizowanych interwencji. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi ChPL.</p> <p><u>Komentarz:</u> Według Analityków AOTMiT: „uwzględnienie jako komparatorów innych schematów dawkowania ADT miałoby prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki badań dla istotnych klinicznie punktów końcowych” powołując się na treść AWA – rozdział 4.1.4.1., str. 36. Ponadto dawkowanie poszczególnych interwencji uwzględnione w <i>Analizie ekonomicznej</i> jest zgodne z dawkowaniem z badań przedstawionych w <i>Analizie klinicznej</i>. Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu C27003 i C27002 relugoliks w pierwszym dniu podawany był w dawce wynoszącej 320 mg. W kolejnych dniach dawka była zgodna z ChPL (120 mg), więc różnica dawki w 1. dniu nie powinna mieć istotnego wpływu na wyniki. W przypadku leuproreliny dawka w</p>

	<p>badaniu <i>HERO</i> i <i>C27002</i> wynosiła 22,5 mg co 3 miesiące. W <i>Analizie ekonomicznej</i> uwzględniono, iż część chorych będzie stosować dawkę 22,5 mg co 3 miesiące a pozostali chorzy będą stosować leuprorelinę w dawce wynoszącej 45 mg co 6 miesięcy (liniowość dawki została zachowana). Z kolei w przypadku tryptoreliny dawka z badania wyniosła 3,75 mg co miesiąc. W <i>Analizie ekonomicznej</i> przyjęto, iż chorzy będą stosować tryptorelinę w dawce wynoszącej 11,25 mg co 3 miesiące. Tym samym zachowano liniowość dawki.</p> <p>W związku z powyższym odstąpiono od testowania innego dawkowania analizowanych interwencji w ramach analizy wrażliwości.</p>
<p>Rozdział 6.3., tabl. 52, str. 75</p>	<p>Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN dot. zachorowań na raka gruczołu krokowego. Nie uwzględniono danych dot. chorobowości raka gruczołu krokowego.</p> <p><u>Komentarz:</u> Oszacowanie liczebności pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmuje chorych na zaawansowaną postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Z racji dostępności dużej liczby terapii oraz progresji choroby przepływ chorych pomiędzy różnymi terapiami i stanami leczenia następuje w sposób ciągły. Tym samym należy uznać, iż chorzy ci nie kumulują się, miałyby to miejsce w sytuacji gdy występowałyby ograniczona liczba terapii, wówczas chorzy czekali by na progresję choroby aby otrzymać leczenie dopiero w gorszym stanie zdrowia. Ponadto w raporcie HTA dla produktu Xtandi we wskazaniu hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, ocenianym przez AOTMiT w 2022 roku również uwzględniono wyłącznie nowych chorych.</p>
<p>Rozdział 6.3., tabl. 52, str. 76</p>	<p>Czy założenia dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <div style="background-color: black; height: 300px; width: 100%;"></div>

	
Rozdział 12., str. 90	<p>Opis problemu zdrowotnego zawarty w analizach nie uwzględnia współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku. Przedstawiono jedynie dane dot. zapadalności dla rozpoznania rak gruczołu krokowego (populacja szersza od wnioskowanej).</p> <p>Nie uzupełniono danych nt. chorobowości. Przedstawiono wyjaśnienie uwzględnienia danych dot. populacji szerszej od wnioskowanej.</p> <p><u>Komentarz:</u> Nie są dostępne dane dot. chorobowości dla populacji ograniczonej do zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. W związku z powyższym, analogicznie jak w Analizie weryfikacyjnej nr OT.423.0.12.2023, przedstawiono wskaźniki epidemiologiczne dla populacji szerszej, tj. raka gruczołu krokowego. Ponadto, oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono w <i>Analizie wpływu na system ochrony zdrowia</i>, stanowiącej integralną część raportu dla produktu leczniczego Orgovyx®.</p>

* 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* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	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.)

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