

Warszawa, 25 stycznia 2024 r.

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski

Zastępca Prezesa Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Xtandi™ (enzalutamid)**, w ramach programu lekowego „**Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)**”; znak sprawy: PLR.4500.1682.2023.18.MKO.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 4 stycznia 2024 r., znak OT.423.1.45.2023.14.DR w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Xtandi™ (enzalutamid), tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., GTIN: 05909991415242;**

w ramach programu lekowego: B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 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 w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r. poz. 74 z późn. zm.), Astellas Pharma Sp. z o.o., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

W razie jakichkolwiek pytań pozostają do dyspozycji.

Z wyrazami szacunku

Roman Rezmer

Dyrektor ds. Refundacji i Współpracy z Organizacjami Rządowym

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR dot. analizy HTA dla leku Xtandi™.

I. Uwaga do całości analiz:

Uwaga 1: Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) oraz Analizy Racjonalizacyjnej posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (uwzględnione zostało Obwieszczenie MZ z dnia 20.06.2023 r., a dostępne było Obwieszczenie MZ z dnia 30.08.2023 r.).

W analizie Ekonomicznej (AE) oraz Analizie Wpływu na Budżet (AWB) posługiwano się nieaktualnymi na dzień złożenia wniosku zarządzeniami Prezesa NFZ w zakresie: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (uwzględniono zarządzenie nr 57/2023/DSOZ z dnia 30.03.2023 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne było zarządzenie nr 103/2023/DSOZ z dnia 04.07.2023 r.¹), chemioterapia (uwzględniono zarządzenie nr 62/2023/DGL z dnia 30.03.2023 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne było zarządzenie nr 122/2023/DGL z dnia 22.08.2023 r.²), rehabilitacja (uwzględniono zarządzenie nr 65/2021/DSOZ z dnia 09.04.2021 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne było zarządzenie nr 7/2023/DSOZ z dnia 10.01.2023 r.³).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Analiza Problemu Decyzyjnego oraz Analiza Racjonalizacyjna zostały zaktualizowane o Obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, tj. Obwieszczenie MZ z dnia 30.08.2023 r.

W przedstawionych nowszych zarządzeniach Prezesa NFZ nie znajdują się załączniki, którymi posłużono się do wykonania wyceny punktowej świadczeń uwzględnionych w Analizie Ekonomicznej (AE) oraz Analizie Wpływu na Budżet (AWB). W załącznikach nowszych zarządzeń Prezesa NFZ nie zmieniła się wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w analizach. Tym samym uwzględnione obecnie zarządzenia Prezesa NFZ należy uznać za najaktualniejsze na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

¹ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1032023dsoz,7678.html>
[dostęp: 02.01.2024 r.]

² <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1222023dgl,7691.html>
[dostęp: 02.01.2024 r.]

³ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-72023dsoz,7612.html>
[dostęp: 02.01.2024 r.]

Uwaga 1: § 4. 1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b (**§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Do przeprowadzonego w AKL wyszukiwania opracowań wtórnych nie włączono następujących pozycji opublikowanych przed datą złożenia wniosku refundacyjnego:

- Lee YS, Kim SH, Tae JH, Chang IH, Kim TH, Myung SC, Kim M, Nguyen TT, Choi J, Kim JH, Kim JW, Choi SY. Oral chemotherapeutic agents in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate Int.* 2023 Sep;11(3):159-166. doi: 10.1016/j.pnil.2023.06.003;
- Zhou Z, Liu S, Mei J, Liu T, Liu F, Zhang G. Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. *Acta Oncol.* 2023; 62(9):1083-1090. doi:10.1080/0284186X.2023.2241985.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Analiza kliniczna została uzupełniona o wskazane opracowania wtórne. Uzupełnienie nie wpływa na zmianę wnioskowania.

Uwaga 2: Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii (**§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W tabeli 1. AKL Wnioskodawcy w ramach kryteriów włączenia i wykluczenia interwencję zdefiniowano bez odniesienia się do postaci farmaceutycznej wnioskowanego leku, co spowodowało włączenie do przeglądu systematycznego badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu w postaci kapsułek: badanie ARCHES (w dokumencie EPAR EMA wskazuje, że pacjenci przyjmowali kapsułki lub tabletki⁴; w protokole badania wskazano, że w badaniu pacjenci przyjmowali tabletki⁵; natomiast w AKL Wnioskodawcy przy opisie zaślepienia wskazano, że przyjmowano tabletki, a przy opisie interwencji wskazano, że przyjmowano kapsułki) oraz badanie ENZAMET (enzalutamid stosowano w postaci kapsułek⁶). Należy przy tym podkreślić, że wnioskowana postać farmaceutyczna leku Xtandi dotyczy tabletek powlekanych.

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 03.01.2024 r.]

⁵ https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.19.00799/suppl_file/protocol_JCO.19.00799.pdf [dostęp: 03.01.2024 r.]

⁶ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1903835/suppl_file/nejmoa1903835_protocol.pdf [dostęp: 03.01.2024 r.]

Biorąc pod uwagę powyższe, proszę o wyjaśnienie, jaką postać leku przyjmowano w badaniu ARCHES oraz przedstawienie w AKL Wnioskodawcy badań biorównoważności enzalutamidu w postaci kapsułek i tabletek (w związku z włączeniem do analizy klinicznej badania ENZAMET).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zarówno w badaniu ARCHES, jak i ENZAMET chorzy stosowali enzalutamid w postaci kapsułek. Ze względu na fakt, że wnioskowana postać farmaceutyczna leku Xtandi™ dotyczy tabletek powlekanych w Analizie klinicznej przedstawiono dane dotyczące biorównoważności.

W dokumencie EMA stwierdzono, że „dostarczone dane kliniczne można uznać za wystarczająco wiarygodne”. Nie zidentyfikowano żadnych specyficznych dla postaci farmaceutycznej obaw dotyczących bezpieczeństwa. EMA wskazała, że „enzalutamid w postaci powlekanej tabletki, uważa się za porównywalny z enzalutamidem w postaci kapsułki”. **Tym samym EMA uznała obie postaci farmaceutyczne leku za biorównoważne**, a zatem postać leku stosowana w badaniach ARCHES i ENZAMET nie wpływa na działanie, skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Dodatkowo naniesiono poprawki w części dotyczącej zaślepienia.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

Uwaga 1: Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. C tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. B i art. 26 pkt 2 lit. H ustawy, zawiera analizę podstawową (**§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: [REDACTED]

W związku z brakiem przedstawienia w AKL Wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych wskazujących na przewagę ENZ+ADT nad APA+ADT; ABI+ADT i RT+ADT, w opinii Agencji należy przeprowadzić oszacowania kosztu i kalkulacje urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Odpowiedź Wnioskodawcy

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 znaczących różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Tym samym porównywano całą ścieżkę leczenia a nie tylko koszt stosowania ocenianej technologii medycznej i komparatorów.

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

Należy podkreślić, iż kluczowy z punktu widzenia modelowania jest punkt końcowy - czas przeżycia wolny od progresji, gdyż jest to okres, w którym naliczane są koszty pierwszej linii leczenia, a więc koszty wnioskowanej technologii oraz komparatorów. [REDACTED]

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT: „Analiza ekonomiczna **standardowo** powinna składać się z **analizy użyteczności kosztów** lub **analizy efektywności kosztów**” Oraz „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**.”.

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań: „W przypadku **wykazania terapeutycznej równorzędności** wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną **dopuszcza się** przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” Biorąc pod uwagę powyższe zapisy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy również podkreślić, że zgodnie z Ustawą o refundacji art. 12., wśród kryteriów decydujących o wydaniu decyzji o objęciu refundacją znajduje się zapis nawiązujący do opłacalności (dokładnie do: „wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość”), co nie jest możliwe do wykazania jedynie w oparciu o analizę minimalizacji kosztów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tym samym należy uznać, iż zastosowanie techniki analitycznej użyteczności kosztów (CUA) w przypadku porównań ENZ+ADT vs ABI+ADT oraz ENZ+ADT vs APA+ADT jest słusznym rozwiązaniem.

Należy podkreślić, iż nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. Ust. 3. I 4. Ustawy o refundacji (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz w §5 ust. 6 pkt 2 i 3 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań. Analiza kliniczna zawiera bowiem randomizowane badania kliniczne ARCHES i ENZAMET dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem (ADT). Ponadto należy zwrócić uwagę, iż Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań nie nakazuje wykazania wyższości wnioskowanej technologii na podstawie randomizowanych badań klinicznych względem każdego z uwzględnionych w analizach komparatorów. Powyższe oznacza, iż wystarczy wykazanie przewagi względem jednego komparatora na podstawie porównania bezpośredniego, co niniejszym zostało przedstawione w analizach Wnioskodawcy.

W wcześniejszym wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Xtandi™ we wskazaniu mHSPC (zlecenie MZ nr 20/2022) wykazano przewagę wnioskowanej technologii na podstawie badania klinicznego względem ADT. W przypadku porównania enzalutamidu z pozostałymi komparatorami, tj. docetakselem w populacji ogólnej mHSPC oraz radioterapią w populacji low volume mHSPC nie odnaleziono badań klinicznych wykazujących bezpośrednio przewagę wnioskowanej technologii. Niemniej jednak w ramach Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT nr OT.4231.10.2022 oraz w Rekomendacji Prezesa AOTMiT 46/2022 wskazano, iż: „W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”

Podjmując decyzję odnośnie braku okoliczności zachodzenia art. 13 ust. Ustawy o refundacji, , Wnioskodawca kierował się również praktyką Agencji w zakresie podobnych problemów decyzyjnych i założył, że Agencja przyjmie podobne podejście podczas weryfikacji założeń Wnioskodawcy, jak miało to miejsce w innych wnioskach refundacyjnych:

1. W przypadku wniosku refundacyjnego dla leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA (zlecenie MZ nr 12/2022) wykazano przewagę olaparybu na podstawie badania klinicznego względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). W ramach Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT nr OT.4231.4.2022 wskazano: „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”. Jednocześnie w ramach Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT nr OT.4231.4.2022 wskazano: „W związku z istnieniem badania RCT (PROfound), gdzie wykazano przewagę olaparybu nad BSC, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji”. Ponadto w Rekomendacji Prezesa AOTMiT 35/2022 wskazano, iż: „Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.”. Należy podkreślić, iż sytuacja jest analogiczna do niniejszego procesu refundacyjnego dla leku Xtandi™, ponieważ badanie

PROfound dowodzi przewagi olaparybu nad BSC, tj. nad jednym z komparatorów, nie zaś nad wszystkimi technologiami alternatywnymi możliwymi do zastosowania.

2. W przypadku wniosku refundacyjnego dla leku Tremfya (guselkumab) we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zlecenie MZ nr 69/2019) wykazano przewagę guselkumabu na podstawie badania klinicznego względem adalimumabu, tj. komparatora refundowanego wyłącznie w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Ponadto nie odnaleziono badania klinicznego wykazującego przewagę guselkumabu względem infliksymabu, tj. jedyne komparatora refundowanego w leczeniu umiarkowanej postaci łuszczycy plackowatej. Niemniej jednak w Rekomendacji Prezesa AOTMiT 45/2019 wskazano, iż: „W związku z przedstawieniem badań RCT wskazujących na skuteczność preparatu Tremfya we wnioskowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”
3. We wniosku refundacyjnym dla leku Taltz (iksekizumab) we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zlecenie MZ nr 109/2017) wykazano przewagę iksekizumabu na podstawie badania klinicznego nad refundowanymi komparatorami w populacji dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą. Ponadto nie odnaleziono badania klinicznego wykazującego przewagę iksekizumabu względem infliksymabu, tj. jedyne komparatora refundowanego w leczeniu umiarkowanej postaci łuszczycy plackowatej. Niemniej jednak w Rekomendacji Prezesa AOTMiT 75/2017 wskazano, iż : „W związku z przedstawieniem badań RCT wskazujących na skuteczność preparatu Taltz we wnioskowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”

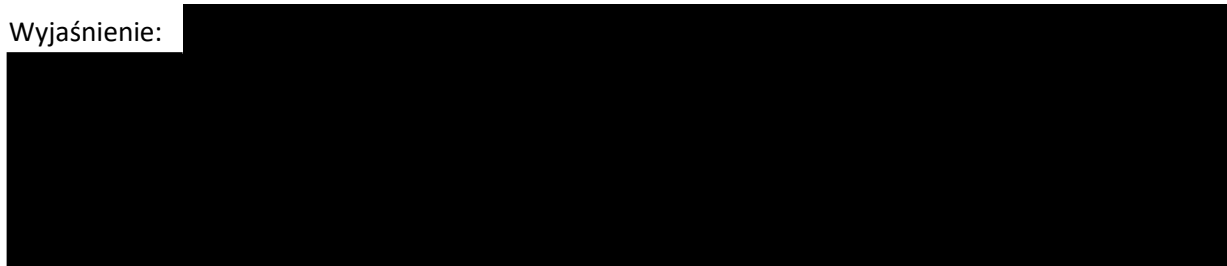
W związku z faktem, iż w przytoczonych procesach refundacyjnych dotyczących guselkumabu, iksekizumabu czy olaparybu w Rekomendacjach Prezesa AOTMiT wskazano, iż nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, podniesienie takiego zarzutu w aktualnym procesie refundacyjnym dla leku Xtandi™ przeczy zasadzie równego traktowania podmiotów, określonej w art. 8 Kodeksu Postępowania Administracyjnego. Zgodnie z artykułem:

- Organy administracji publicznej prowadzą postępowanie w sposób budzący zaufanie jego uczestników do władzy publicznej, kierując się zasadami proporcjonalności, bezstronności i równego traktowania;
- Organy administracji publicznej bez uzasadnionej przyczyny nie odstępują od utrwalonej praktyki rozstrzygnięcia spraw w takim samym stanie faktycznym i prawnym.

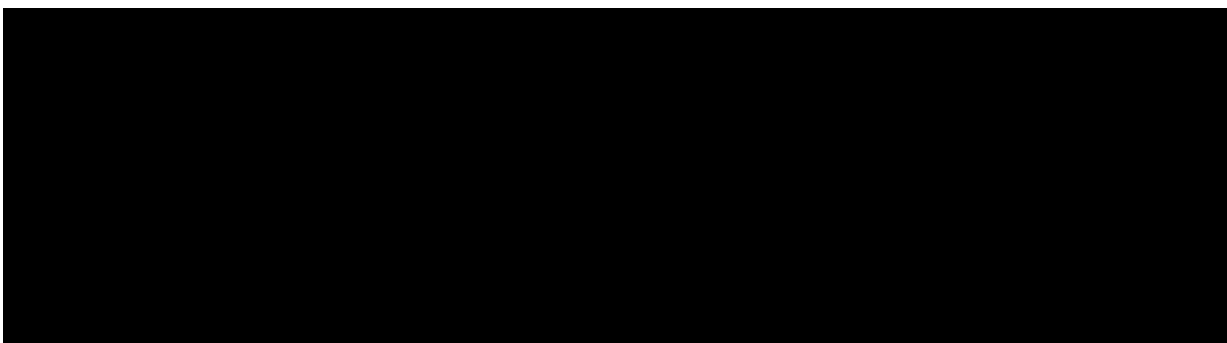
Podsumowując, **należy uznać, iż wykazanie wyższości leku nad jedną z dotychczas refundowanych technologii w co najmniej jednej z wnioskowanych subpopulacji jest warunkiem wystarczającym do tego, aby uznać, iż art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie ma zastosowania.**

Uwaga 2: Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulację, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. A, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia (**§5 ust. 5 pkt 1 i 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie:

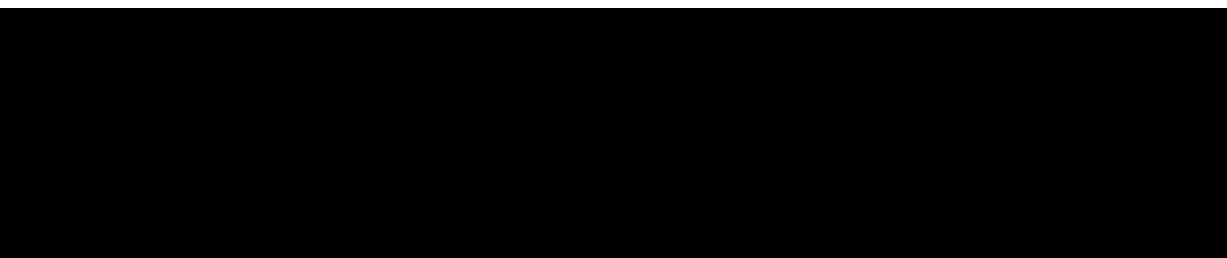


Odpowiedź Wnioskodawcy



Uwaga 3: W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (**§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym przyjęto rzeczywiste dawkowanie leków na podstawie badań włączonych do AKL Wnioskodawcy.



Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach analizy wrażliwości został dodany wariant, w którym przyjęto rzeczywiste dawkowanie enzalutamidu.



Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

Należy podkreślić, iż głównym porównaniem w analizach jest porównanie z ADT gdzie dostępne są badania H2H wykazujące przewagę enzalutamidu. [REDACTED]

Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę, iż zgodnie informacjami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r., dla leku Xofigo, Radium dichloridum Ra223, w dniu 31 października 2023 r. kończy się ważność decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny⁷. W ramach wniosku złożonego do Prezesa NFZ, terapia lekiem Xofigo jest dostępna jedynie w kontynuacji leczenia pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w programie lekowym B.56. Zatem terapia Ra223 nie jest obecnie refundowana dla nowych chorych.

Należy nadmienić, iż terapia Ra223 była refundowana dla wąskiej, docelowej grupy chorych, którzy musieli spełnić wymagające kryteria włączenia m.in. 4) *potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntygrafią, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań; 5) nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej.*

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (AWB):

Uwaga 1: Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (**§6 ust. 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. [REDACTED]

[REDACTED] Tym samym przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Odpowiedź Wnioskodawcy

⁷ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r>

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją wydawana jest na 2 lata. Tym samym należy uznać, iż długość horyzontu czasowego uwzględniona w analizie wpływu na budżet (AWB) jest właściwa.

W raporcie HTA dla produktu Xtandi™ (enzalutamid) we wskazaniu mHSPC (zlecenie MZ nr 20/2022),

a mimo to na etapie minimalnych wymagań Agencja nie zgłosiła uwag odnośnie długości horyzontu czasowego AWB, tym samym uznając przyjęty 2-letni horyzont czasowy za właściwy. Ponadto w ramach Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, iż: „Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT”.

W ramach raportu HTA dla produktu Nubeqa (darolutamid) we wskazaniu nmCRPC (zlecenie MZ nr 259/2020) przyjęto 2-letni horyzont czasowy w AWB mimo, iż mediana przeżycia wolnego od przerzutów wyniosła 40,4 miesiąca w ramieniu DARO. Niemniej jednak 2-letni horyzont czasowy został uznany za właściwy przez Analityków AOTMiT.

Z kolei w raporcie HTA dla produktu Erleada (apalutamid) we wskazaniu mHSPC (zlecenie MZ nr 66/2021) przyjęto 2-letni horyzont czasowy w AWB mimo, iż mediana przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby nie została osiągnięta, a w ramieniu komparatora ADT wyniosła 22,1 miesiąca – APA+ADT vs PBO+ADT: HR=0,49 (95% CrI: 0,40; 0,61). Tym samym oczekiwana mediana rPFS była dłuższa niż horyzont czasowy AWB. Niemniej jednak 2-letni horyzont czasowy został uznany za właściwy przez Analityków AOTMiT.

Ponadto we wszystkich dotychczas refundowanych wskazaniach dla produktu Xtandi™ (enzalutamid) decyzja refundacyjna wydawana była na 2 lata.

Podsumowując, wiarygodne i miarodajne oszacowanie wydatków płatnika publicznego w AWB jest możliwe tylko w okresie obowiązywania decyzji administracyjnej o objęciu refundacją, która zgodnie z Ustawą o refundacji jest wydawana na okres 2 lat.

Uwaga 2: Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. C tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. C i art. 26 pkt 2 lit. I ustawy, zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, 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 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przedstawienia oszacowań populacyjnych nie przedstawiono w sposób tabelaryczny liczebności populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

Liczebność populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana została uprzednio przedstawiona w sposób tabelaryczny w ramach Tabeli 12. Analizy wpływu na budżet (AWB) na stronie 32.

V. W ramach wskazanych źródeł danych:

Uwaga 1: Analizy, o których mowa w § 1, zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (**§8 ust. 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Agencja prosi o wskazanie danych bibliograficznych publikacji Scher 2007 wykorzystanej w APD. Dodatkowo należy wskazać, że w szeregu miejscach AKL występuje komunikat „Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania”.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Publikacja *Scher 2007* nie została wykorzystana w *Analizie problemu decyzyjnego*. Wskazanie ww. publikacji w bibliografii APD wynika z błędu edytorskiego, pozycję usunięto z APD. W *Analizie klinicznej* zaktualizowano źródła odwołania, dla których wystąpił wskazany komunikat.

Dodatkowe prośby:

Prośba 1: Aktualnie obowiązujący próg opłacalności kosztowej wynosi 190 380 PLN/QALY. Uprzejmie proszę o aktualizację oszacowań cen progowych oraz wyników PSA.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zaktualizowano oszacowania cen progowych oraz wyniki PSA w oparciu o aktualnie obowiązujący próg opłacalności kosztowej, tj. 190 380 PLN/QALY.

Prośba 2: Mając na uwadze nowelizację ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁸ na dzień 1 listopada 2023 r., zgodnie z którą podwyższono urzędowa marżę hurtową ceny zbytu netto leku refundowanego dostępnego na receptę oraz marżę detaliczną naliczaną od ceny hurtowej brutto leku stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej, proszę o przedstawienie w ramach analizy wrażliwości wyników porównania kosztów wnioskowanej technologii medycznej i komparatorów przy uwzględnieniu cen leków określonych na podstawie nowelizacji ustawy o refundacji.

Odpowiedź Wnioskodawcy

⁸ https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp: 03.01.2024 r.]



W ramach analizy wrażliwości został dodany wariant, w którym uwzględniono wycenę poszczególnych leków w oparciu o zapisy dużej nowelizacji ustawy refundacyjnej (DNUR).

Prośba 3: Proszę o zaimplementowanie ww. uwagi do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wyżej wymienione uwagi zostały zaimplementowane do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN