

Warszawa, 28.02.2024

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski

Zastępca Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

Dotyczy: uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xofigo, radium dichloridum Ra223, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL, 1 fiol. 0,6 ml, GTIN: 0590822930017 względem wymagań minimalnych

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (znak: OT.423.1.1.2024.AMS.2) z dnia 9 lutego br. dotyczące wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Xofigo, radium dichloridum Ra223, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL, 1 fiol. 0,6 ml, GTIN: 05908229300176,**

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, poniżej przedstawiamy wyjaśnienia względem zgłoszonych przez Agencję zastrzeżeń dotyczących niezgodności przedłożonych analiz w odniesieniu do rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku (Dz. U. z 2021 r., poz. 74).

W odpowiedzi na: I. Uwagi do całości analiz, proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1)

Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: 30 października 2023 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: styczeń 2024 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

Ponadto dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jednocześnie o doborze komparatorów dla ocenianej technologii decyduje jej pozycjonowanie w ścieżce terapeutycznej, które w analizowanym przypadku definiuje program lekowy.

Proszę o dostosowanie analiz pod kątem populacji, komparatorów oraz możliwych ścieżek terapeutycznych, zgodnie z zaakceptowaną treścią projektu programu lekowego.

Jednocześnie proszę o zachowanie spójności pomiędzy wszystkimi analizami przy uwzględnieniu faktu, że od listopada 2023 r. lek Xofigo nie jest refundowany w ramach programu lekowego B.56 dla nowych pacjentów

Odpowiedź wnioskodawcy:

W związku z modyfikacją treści wnioskowanego programu lekowego po dacie złożenia wniosku oraz ww. uwagami dotyczącymi doboru komparatorów składam analizy HTA dla produktu leczniczego Xofigo w wersjach dostosowanych do aktualnych zapisów programu oraz sytuacji refundacyjnej, w której wnioskowana terapia nie jest objęta refundacją (Załączniki 1–6).

W odpowiedzi na uwagi: II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji, proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 2)

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

a. nie uwzględniono:

- *obwieszczenia 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.;*

Odpowiedź wnioskodawcy:

W związku z zawartą również w przedmiotowym piśmie Prezesa AOTMiT prośbą o aktualizację analiz (w odniesieniu do Obwieszczeń MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz komunikatów DGL) w nowych wersjach analiz wykorzystano najnowsze dostępne Obwieszczenie MZ, aktualne na dzień składania niniejszego uzupełnienia.

- *wytycznych klinicznych: SEOM 2020¹, EAU 2020², The Swedish National Guidelines 2022*

Odpowiedź wnioskodawcy:

W nowej wersji analizy problemu decyzyjnego uwzględniono ww. dokumenty SEOM oraz *The Swedish National Guidelines*. Natomiast Wymienione w piśmie wytyczne EAU 2020 nie zostały uwzględnione, gdyż, jak zauważają ich autorzy, pełna wersja tego dokumentu znajduje się na portalu <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> a w chwili opracowywania APD dostępne były nowsze wytyczne, cytowane w APD jako EAU 2023.

W odpowiedzi na uwagi: III. W ramach analizy klinicznej (AKL) proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 3)

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 szczegółowej oceny jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy, brak jest informacji dot. przyczyn obniżenia punktacji w skalach NOS oraz NICE w każdym z badań.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W nowej wersji analizy klinicznej uwzględniono załącznik zawierający szczegółowe wyniki oceny jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy, brak jest informacji dot. przyczyn obniżenia punktacji w skalach NOS. Informacje na temat przyczyn obniżenia oceny jakości uzupełniono również w tabelach z charakterystykami włączonych badań.

W odpowiedzi na uwagi: IV. W odniesieniu do analizy ekonomicznej (AE) proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 4)

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W rozpatrywanym przypadku, w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących lub porównania pośredniego dotyczącego subpopulacji z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) lub opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) leczonych hormonoterapią i kwalifikujących się zgodnie z wnioskowanym PL po progresji do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) do terapii radem-223. Zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 r. w tej subpopulacji obok analizy użyteczności-kosztów należy przeprowadzić analizę kosztów konsekwencji.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analizę kosztów-konsekwencji przeprowadzono zarówno w pierwotnie złożonej, jak i zaktualizowanej AE, stanowiącej załączniki 3 (wersja tekstowa raportu) i 6 (wersja elektroniczna modelu) do niniejszego pisma (Rozdział 10.1 AE).

Uwaga 5)

Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wykorzystane w modelu ekonomicznym dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zostały zaimplementowane na podstawie badania ALSYMPCA zgodnie z założeniami modelu globalnego. Należy podkreślić, że w ramach modelowania powinny zostać uwzględnione dane z najnowszych dostępnych źródeł, tj.: m.in. publikacji Parker 2018 dot. 3-letniej, długookresowej oceny bezpieczeństwa z badania ALSYMPCA

Odpowiedź wnioskodawcy:

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w danym cyklu w modelu obliczano na podstawie liczby zdarzeń oraz osoboczasu obserwacji. W zaktualizowanych publikacjach, w szczególności w publikacji *Parker 2018*, dostępne były jedynie dane dotyczące liczby i odsetków pacjentów z co najmniej jednym epizodem poszczególnych zdarzeń.

Uwaga 6)

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 (tj.: nad kabazytaksem i docetaksem) w subpopulacji pacjentów leczonych hormonoterapią z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) lub opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) po progresji do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania urzędowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii względem kabazytakselu i docetakselu. Niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań urzędowej ceny zbytu wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy których koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi najtańszej refundowanej technologii alternatywnej o najkorzystniejszym współczynniku CER wchodzącej w skład komparatora.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zaktualizowaną AE, stanowiącą załączniki 3 (wersja tekstowa raportu) i 6 (wersja elektroniczna modelu) do niniejszego pisma, uzupełniono o obliczenia wynikające z zachodzenia art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji (Rozdział 12 AE).

W odpowiedzi na uwagi: V. W odniesieniu do analizy wpływu na budżet (BIA) proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 7)

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: Oszacowania liczebności populacji docelowej zostały oparte na danych refundacyjnych, natomiast zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 r. oszacowania te należy przeprowadzić z uwzględnieniem danych epidemiologicznych

Odpowiedź wnioskodawcy:

W związku z tym, że dane epidemiologiczne nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie rzeczywistego zapotrzebowania na Xofigo (co potwierdza znacząca rozbieżność między oszacowaniem epidemiologicznym a danymi NFZ dotyczącymi stosowania Ra-223 w programie B.56 w latach 2018-2023), ostateczne oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych refundacyjnych i prognozach ekspertów, odstępując od wykorzystania prognozy potencjału rynkowego wynikającego z epidemiologii. Podejście to jest zgodne z pkt. 5.1.4 Wytycznych HTA, wskazujących, że „w przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne” (AOTMiT 2016).

Uwaga 8)

Ponadto należy przedstawić również oszacowania dotyczące całej populacji określonej w ChPL. Wnioskodawca przyjął, że populacja rejestracyjna Xofigo jest tożsama z populacją docelową BIA. BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wyniki analizy wpływu na budżet nie zawierają wyszczególnionych składowych wydatków, stanowiących jedynie cenę refundacji wnioskowanej technologii i komparatorów bez pozostałych kosztów (tj.: kosztów monitorowania, diagnostyki, leczenia działań niepożądanych i pozostałych).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dodatkowe zestawienie wydatków ze względu na wyróżnione w modelu kategorie kosztów zamieszczono w zaktualizowanej BIA (Tabela 30 w Rozdziale 7.2.1 i Tabela 33 w Rozdziale 7.2.2), stanowiącej załącznik 4) do niniejszego pisma.

Uwaga 9)

Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zgodnie z Obwieszczeniem 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. lek Xofigo, na podstawie art. 37b ust. 1 ustawy o refundacji jest finansowany w celu kontynuacji leczenia pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego do dnia 31 października 2023 r.

„Scenariusz istniejący” analizy wpływu na budżet odnosi się do sytuacji, w której założono, że lek Xofigo jest refundowany w ramach programu lekowego B.56. Natomiast „scenariusz nowy” obejmuje rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Xofigo o pacjentów z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji także na wcześniejszych stadiach choroby oraz bez konieczności spełnienia wymogu progresji po chemioterapii. Porównywalne scenariusze przedstawione w analizie wpływu na budżet nie odzwierciedlają aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce. Tym samym konieczna jest korekta analizy wpływu na budżet oraz jej oszacowań.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W zaktualizowanej BIA, stanowiącej załączniki 4 (wersja tekstowa raportu) i 6 (wersja elektroniczna modelu) do niniejszego pisma, uwzględniono obecny status refundacyjny, tj. brak refundacji wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Uwaga 10)

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

Wyjaśnienie: Przyjęta w analizie wrażliwości w wariantcie maksymalnym liczebność populacji docelowej nie została oparta na danych epidemiologicznych, ale na opiniach ekspertów. Biorąc

pod uwagę rozbieżności powyższych oszacowań należy uwzględnić wariant maksymalny oparty na danych epidemiologicznych.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Brak zasadności wykorzystania danych epidemiologicznych omówiono w odpowiedzi na Uwagę 7)

W odpowiedzi na uwagi: VI. Wskazanie źródeł danych proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 11)

Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności ekspertyz i opinii ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w analizie ekonomicznej z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe, termin uzyskania opinii oraz treść ankiet.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zarówno w pierwotnie złożonej, jak i zaktualizowanej BIA (Rozdział 11.2), zamieszczono dane dotyczące danych osobowych jak i treści ankiet. Zestawienie odpowiedzi ekspertów jest (i było w pierwotnie złożonej wersji) także dostępne w wersji elektronicznej modelu (zakładka: Badanie_ankietowe) Opinie ekspertów uzyskano we wrześniu 2023 r.

W odpowiedzi na prośby dotyczące analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 12)

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego 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 wnioskodawcy:

W zaktualizowanych analizach: AE, BIA i AR, stanowiącej załączniki 3-5 (wersje tekstowe analiz) i 6 (wersja elektroniczna modelu) do niniejszego pisma, uwzględniono aktualne obwieszczenie MZ na dzień 1 stycznia 2024 r. oraz aktualne komunikaty DGL z lutego 2024 r.

Załączniki

Zaktualizowane wersje tekstowe analiz:

1. **APD Xofigo 2024** – Aestimo. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Kraków, 2024.
2. **AKL Xofigo 2024** - Aestimo. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Kraków, 2024.
3. **AE Xofigo 2024** - Aestimo. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Kraków, 2024.
4. **BIA Xofigo 2024** - Aestimo. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.1. Kraków, 2024.
5. **AR Xofigo 2024** - Aestimo. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Kraków, 2024.

Zaktualizowana wersja elektroniczna modelu:

6. **Xofigo AE BIA AR v_1.1.xlsm** - wersja elektroniczna modeli: ekonomicznego (CUA), wpływu na budżet (BIA) i analizy racjonalizacyjnej (AR)

Mamy nadzieję, że wyżej przedstawione wyjaśnienia i uzupełnienia w sposób wyczerpujący rozwieją Państwa wątpliwości w kontekście przygotowywanej analizy weryfikacyjnej oraz w dalszej kolejności, rekomendacji refundacyjnej dla leku Xofigo (radium dichloridum Ra223). W razie jakichkolwiek pytań pozostajemy do dyspozycji.

Z wyrazami szacunku,

Robert Stryczek