

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i  
Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	AOTMiT-OT-4351-1/2016
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: KRZYSZTOF KORNAS.**

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

**Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052, w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.**

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
dotyczącego: .....

<sup>1</sup> 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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.

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

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

25.03.2016 

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p><b>Numer</b> *</p> <p>(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>Rozdział 5.3.1. Str. 59- 60</p>	<p><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:</u> W ramach analizy podstawowej uwzględniono „Adjusted for parp inhibitor”, zmieniając metodę na „Trial-based analysis” wartość ICUR bez RSS z 264 366 PLN/QALY rośnie do wartości 344 927 PLN/QALY – wzrost ICUR o 30%.</p> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy:</u> W wariancie <i>trial-based analysis</i> ocenę progresji choroby po zakończeniu leczenia podtrzymującego oparto bezpośrednio na wynikach badania klinicznego, w którym dopuszczono użycie inhibitorów PARP po zakończeniu leczenia podtrzymującego na ramieniu obserwacji (w kolejnych liniach obserwacji), co zawyża efekty kliniczne na ramieniu komparatora. Zgodnie z powyższym wariant ten nie powinien być rozpatrywany w analizie weryfikacyjnej, gdyż, dla części pacjentek, porównuje on interwencje olaparyb vs obserwacja+olaparyb (lub inny inhibitor PARP) w kolejnej linii leczenia (po wystąpieniu progresji choroby).</p> <p><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:</u> analitików struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji jest przejrzysty i daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników. Należy jednak zauważyć, że wyniki analizy w zależności od przyjętych założeń cechuje duża zmienność. Biorąc pod uwagę jedynie założenia związane ze sposobem szacowania czasu do kolejnej terapii lub zgonu (bez testowania zmienności danych wejściowych) współczynnik ICUR zmienia się w stosunku do analizy podstawowej w zakresie od 76% do 256%. Dodatkowo wątpliwości budzi założenie odnośnie odsetka</p> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy:</u> Przytoczony wyżej zakres zmienności wyników analizy ekonomicznej związany jest z możliwością przyjęcia skrajnych a co za tym idzie najmniej prawdopodobnych scenariuszy.</p> <p>Wskazana przez AOTMiT maksymalna wartość współczynnika ICUR (677 646 PLN) została prawdopodobnie uzyskana przy jednoczesnym przyjęciu: nieprawidłowego komparatora (obserwacja+olaparyb w kolejnej linii leczenia tj. wybór wariantu <i>trial-based analysis</i>), wątpliwego metodologicznie sposobu wyznaczania krzywych opisujących czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (<i>treatment adjusted model</i> uznane za niewłaściwe podejście przez NICE), oraz przyjęcia różnych rozkładów dla tych krzywych dla ramienia interwencji i komparatora (lognormalny i gamma).</p> <p><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:</u> Podsumowując łączny wpływ założeń związanych z oceną efektów zdrowotnych (oprócz wartości użyteczności) można uznać za znaczący. Testując jednocześnie opisane powyżej parametry wartość współczynnika ICUR bez RSS waha się z zakresie od 199 816 PLN/QALY do 677 646 PLN (analogicznego wpływu należy spodziewać się w wariancie z RSS). Należy podkreślić dużą zmienność wyników analizy w zależności od</p> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy:</u> Mając na celu ograniczenie wpływu zmienności przyjętych parametrów, na końcowy wynik ICUR, Wnioskodawca zaproponował RSS, który zabezpiecza płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem kosztów refundacji leczenia olaparybem. Dlatego też stwierdzenie, że w wariancie z RSS należy spodziewać się zmienności analogicznej jak bez RSS jest nieuzasadnione ze względu na charakter mechanizmu RSS, co potwierdzają również analitycy AOTM we fragmencie analizy weryfikacyjnej przytoczonym poniżej (str. 15 analizy weryfikacyjnej). Rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę są w opinii Agencji odpowiednimi narzędziami, które wiążą się z</p>

Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:

Należy jednak zauważyć, że w modelu wnioskodawcy już w 19 miesiącu horyzontu czasowego jedynie około 13,6% pacjentek jest aktywnie leczonych (w tym samym czasie wolnych od progresji jest około 52,9% pacjentek). W ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca przedstawił informację, że [ ] pacjentek z mutacją BRCA1/2 stosuje olaparyb ponad 5 lat). W modelu wnioskodawcy w 60 miesiącu leczonych jest 0,00000014% (w tym czasie wolnych od progresji jest około 16,6% pacjentek), a z danych przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że wartość ta powinna wynosić co najmniej [ ]. W związku z tymi rozbieżnościami analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dopasowując model do danych przekazanych przez wnioskodawcę.

Należy zauważyć, że w modelu wnioskodawcy już w 19 miesiącu horyzontu czasowego jedynie około 13,6% pacjentek jest aktywnie leczonych (w tym samym czasie wolnych od progresji jest około 52,9% pacjentek). W ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca przedstawił informację, że [ ] pacjentek z mutacją BRCA1/2 stosuje olaparyb ponad 5 lat). W modelu wnioskodawcy w 60 miesiącu leczonych jest 0,00000014% (w tym czasie wolnych od progresji jest około 16,6% pacjentek), a z danych przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że wartość ta powinna wynosić co najmniej [ ]. W związku z tymi rozbieżnościami analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dopasowując model do danych przekazanych przez wnioskodawcę. Przyjęto założenie, że w 60 miesiącu lek stosuje nadal [ ] pacjentek, ze względu na brak precyzyjnych danych przyjęto założenie o liniowym spadku liczby pacjentek aktywnie leczonych. Pozostałe założenia wnioskodawcy nie uległy w poniższym wariancie zmianie. Nie zmieniano założeń odnośnie odsetka pacjentek aktywnie leczonych w ramieniu „watch and wait”. Wyniki przedstawiono w dozywotnim (15 lat) horyzoncie czasowym.

Uwaga Wnioskodawcy:

Zgodnie z opisem przedstawionym w analizie ekonomicznej (rozdział 1.3.3.2.2.) „... dane z badania STUDY 19 dotyczące długoterminowego utrzymania leczenia nie były zgodne z prognozami czasu wolnego od progresji choroby, co wskazuje (w dłuższej perspektywie) na kontynuację leczenia przez niektórych pacjentów pomimo progresji choroby. Powody kontynuacji leczenia podtrzymującego po progresji obejmują:

- pacjenci mogli kontynuować terapię olaparybem lub placebo po progresji choroby, pod warunkiem, że w opinii badacza, leczenie przynosi korzyść pacjentowi,
- nie wymagano, aby ośrodki badawcze kontynuowały ocenę radiologiczną guza do progresji choroby po pierwszej okresowej analizie. W efekcie, pacjenci mogli kontynuować leczenie pomimo wystąpienia progresji, ponieważ częstotliwość oceny zmian nowotworowych zmniejszyła się.”

Rozdział  
5.1.1.  
Str. 51  
Rozdział  
5.3.4.  
Str. 63

W modelu ekonomicznym dostosowanym do warunków polskich przyjęto, że wystąpienie progresji choroby stanowi kryterium przerwania leczenia olaparybem w programie lekowym. Dlatego uzyskany w modelu odsetek pacjentek leczonych jest niższy od odsetka raportowanego w badaniu klinicznym STUDY 19. Wartość [ ] odnosi się do wyników badania klinicznego, zatem obejmuje również pacjentki po progresji choroby, stosujące w dalszym ciągu leczenie olaparybem. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby jest zgodna z medianą czasu stosowania olaparybu w badaniu klinicznym, a różnice dla obu parametrów dotyczą dłuższej perspektywy czasowej, co wskazuje na kontynuację leczenia przez wybrane pacjentki pomimo postępów choroby.

Przyjęte w modelu polskim rozwiązanie:

1. Odzwierciedla spodziewane koszty leczenia olaparybem zgodnie z reżimem stosowania leku w programie lekowym (niemożliwe stosowanie leku po progresji)
2. Nie zawyża jakości życia pacjentek (chorym po zaprzestaniu leczenia olaparybem pozostającym w stanie *leczenie podtrzymujące* przyporządkowano użyteczności odpowiadające wystąpieniu progresji choroby),
3. Zawyża liczbę zyskanych lat życia (pewien odsetek pacjentek po wystąpieniu progresji choroby w dalszym ciągu przez pewien okres czasu pozostaje w *stanie leczenie podtrzymujące*).

Jednakże Wnioskodawca mając świadomość ograniczenia modelu ekonomicznego opisanego w punkcie 3., w celu zrównoważenia korzystnego efektu związanego z zawyżeniem liczby zyskanych lat życia, zdecydował się na przyjęcie w ramach analizy podstawowej szeregu założeń niekorzystnych dla wnioskowanej technologii medycznej, które zostały szczegółowo opisane w rozdziale 1.4. analizy ekonomicznej:

- przyjęcie maksymalnej dopuszczalnej dobowej dawki olaparybu (800 mg) w całym horyzoncie analizy, w sytuacji gdy średnia dobową dawką uwzględniającą przerwy w stosowaniu oraz redukcję dawki (dopuszczalne zgodnie z opisem programu lekowego) w badaniu klinicznym wynosiła 675,9 mg (przyjęcie niższej dawki dobowej = 675,9 mg powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o [ ] w stosunku do analizy podstawowej);

- przyjęcie użyteczności po zakończeniu terapii podtrzymującej na poziomie użyteczności dla stanu *progresja choroby*, pomimo wyższej wartości uzyskanej w oparciu o wyniki badania klinicznego (przyjęcie wyższej wartości użyteczności dla stanu po zakończeniu terapii podtrzymującej powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o ■ w stosunku do analizy podstawowej);
- określenie progresji choroby w oparciu jedynie o kryteria RECIST, bez oznaczenia stężenia antygenu CA125 (określenie progresji w oparciu o RECIST oraz CA125 powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o ■ w stosunku do analizy podstawowej);
- czas do pierwszej kolejnej terapii określono w oparciu o rozkład lognormalny - najlepiej dopasowany w ramieniu komparatora (określenie czasu do pierwszej kolejnej terapii w oparciu o rozkład najlepiej dopasowany w ramieniu interwencji powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o ■ w stosunku do analizy podstawowej).

Jednoczesna zmiana w modelu ekonomicznym czterech powyższych założeń na parametry alternatywne (korzystne dla ocenianej technologii), które powinny zostać przyjęte w analizie podstawowej w przypadku braku zrównoważenia korzystnego efektu związanego z zawyżeniem liczby zyskanych lat życia (dawka dobową olaparybu 675,9 mg, użyteczność po zakończeniu terapii podtrzymującej 0,713, określenie progresji choroby w oparciu o kryteria RECIST + CA125 oraz określenie czasu do pierwszej kolejnej terapii w oparciu o rozkład najlepiej dopasowany w ramieniu interwencji) powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o ■ w stosunku do analizy podstawowej.

Podsumowując wpływ dłuższego stosowania leku na efekty leczenia i w tym samym wyniki analizy ekonomicznej zostaje zrównoważony dzięki przyjęciu czterech dodatkowych założeń na niekorzyść interwencji zwiększających wartość współczynnika ICUR.

Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:

Uwzględniając liczbę leczonych aktywnie pacjentów na poziomie zgodnym z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „*watch and wait*”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie **563 791 PLN/QALY**, wykazując przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 PLN) brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu ■, co nie zmienia kierunku wnioskowania.

Uwaga Wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie zgadza się z wynikami zaprezentowanymi we fragmencie przytoczonym wyżej i zawartymi w Tabelach 25 oraz 26 analizy weryfikacyjnej (Rozdział 5.3.4.). Wyniki te nie mogą stanowić podstawy do wiarygodnej oceny wyników analizy ekonomicznej gdyż są obciążone, wątpliwym metodologicznie, znacznym przeszacowaniem kosztów stosowania leku oraz nie uwzględniają zaproponowanego RSS.

**Uzasadnienie:**

Przyjęta przez analityków AOTMiT metodologia powoduje:

- 1) Zawyżenie kosztu stosowania leku w związku z:
  - a. Dopuszczeniem czasu stosowania leku po progresji co nie będzie możliwe w warunkach programu lekowego.
  - b. Przyjęciem założenia o liniowym spadku aktywnie leczonych. Oszacowany w ten sposób odsetek aktywnie leczonych w kolejnych miesiącach znacząco odbiega od wartości zaobserwowanych w badaniu nawet włączając w to chore leczone po progresji. Metodologia przyjęta przez analityków AOTMiT wskazuje, że:
    - i. w 24 miesiącu leczonych olaparybem jest 66% chorych, podczas gdy w badaniu zaobserwowano, że jedynie u 28% leczenie trwało dłużej niż dwa lata. (patrz. str. 33 analizy weryfikacyjnej),
    - ii. w 36 miesiącu leczonych olaparybem jest 49% chorych, podczas gdy w badaniu zaobserwowano, że jedynie u 22% leczenie trwało dłużej niż trzy lata (źródło: analiza kliniczna Wnioskodawcy),

Rozdział  
5.3.4.  
Str. 63-  
65  
Rozdział  
5.4. Str.  
65-67

	<p>iii. Mediana stosowania leczenia wynosi 35 miesięcy, podczas gdy przyjęta przez Wnioskodawcę w oparciu o wyniki badania dla PFS wynosi 11,2 miesiąca, co ma wpływ na wyliczenie ceny jednostkowej z RSS [REDACTED]</p> <p>2) <b>Nie uwzględnienie zmiany założeń wpływających na jednostkowy koszt refundacji leku w wariancie z RSS</b> ma istotny wpływ na oszacowane wyniki ICUR w wariancie z RSS, tym bardziej, że analitycy AOTMiT w analizie weryfikacyjnej (str. 55 i 63) zwracają uwagę, że zaproponowany RSS [REDACTED]. W wariancie z RSS analitycy AOTMiT nie uwzględnili wpływu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. dłuższego stosowania olaparybu na [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (przyjęto medianę czasu stosowania leku = 11,2 miesiąca zamiast = 35 miesięcy wynikających z metodologii przyjętej przez analityków AOTMiT)</li> <li>b. większej populacji pacjentek leczonych w I i II roku analizy BIA (mediana czasu stosowania zgodna z metodologią przyjętą przez analityków AOTMiT powoduje, że pacjentki leczone olaparybem w I roku będą kontynuować leczenie również w II roku). Ponadto w rozdziale 6.3.3. analizy weryfikacyjnej (str.72) analitycy AOTMiT wskazali jako właściwą wyższą liczbę pacjentek stosujących lek w pierwszym i drugim roku refundacji (odpowiednio 197 i 242) co również nie zostało uwzględnione w oszacowaniu kosztu jednostkowego z RSS.</li> </ol> <p>Powyższe ograniczenia metodologii przyjętej przez analityków AOTMiT powinny być znane członkom Rady Przejrzystości w procesie oceny leku.</p> <p>Ze względu na wymienione wyżej ograniczenia, oszacowany przez analityków AOTMiT, wynik ICUR= [REDACTED], jest znacznie przeszacowany i wg Wnioskodawcy zakres przeszacowania wynosi ponad [REDACTED]</p>
<p>Rozdział 5.3.1. Str. 60</p>	<p><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:</u></p> <p>Autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili również działań niepożądanych 3 i 4 stopnia (nie uwzględniono kosztów ani wpływu na efekty zdrowotne), pomimo wykazanej w ramach analizy klinicznej różnicy istotnej statystycznie (patrz tabela 15 w niniejszej AWA), co stanowi dodatkowe ograniczenie ocenianej analizy.</p> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy:</u></p> <p>Zgodnie z wynikami otrzymanymi w modelu regresji badającym zależności pomiędzy zdarzeniami klinicznymi, a wagami użyteczności raportowanymi u pacjentek włączonych do badania STUDY 19, wystąpienie działań niepożądanych nie jest istotnym statystycznie czynnikiem prognostycznym dla wag użyteczności stanów zdrowia (rozdział 1.3.1. analizy ekonomicznej), dlatego nie uwzględniono wpływu takich zdarzeń na efekty zdrowotne w ramach analizy podstawowej. Alternatywne modele regresji uwzględniające wpływ działań niepożądanych na jakość życia testowano w ramach analizy wrażliwości.</p>

<p>Rozdział 6.3.1. Str. 71</p>	<p><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:</u> oszacowań. Pewnym stopniem niepewności mogą być również obciążone założenia w zakresie odsetka pacjentek poddanych diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. Otrzymane przez Agencję dane NFZ wskazują, że w latach 2012-2015 roczny odsetek pacjentów, u których rozliczono świadczenie „5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” <u>nie przekroczył 0,35%</u> wszystkich raportowanych pacjentów z co najmniej jednym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C56, C57, C48 (wraz z rozszerzeniami). Ponadto, należy wziąć pod uwagę, iż brak jest dostępnych danych na temat liczby pacjentów diagnozowanych w kierunku mutacji genetycznych BRCA w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN), a także danych na temat liczby pacjentów z potwierdzoną mutacją somatyczną. Z uwagi na powyższe, przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości w zakresie odsetka pacjentek diagnozowanych w kierunku BRCA jest zasadna. Niemniej jednak, na podstawie przytoczonych wcześniej danych NFZ, można założyć, że realna liczba pacjentek diagnozowanych może nie zostać objęta przez przyjęty w modelu wnioskodawcy zakres analizy wrażliwości.</p> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy:</u> Dane NFZ na które powołuje się AOTMiT w analizie weryfikacyjnej (0,35% wszystkich raportowanych pacjentów z co najmniej jednym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C56, C57, C48) nie obejmują badań genetycznych prowadzonych w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w ramach którego finansowania jest większość badań w kierunku mutacji BRCA wśród chorych na raka jajnika. Zatem wartość 0,35% nie stanowi wiarygodnego punktu odniesienia odnośnie wielkości populacji, w której przeprowadzono badania genetyczne BRCA1/2.</p>
<p>Rozdział 6.3.3. Str. 72</p>	<p><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:</u> Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając liczbę pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C48, C56 i C57 zgodną z danymi udostępnionymi przez NFZ pismem znak: DGL.036.9.2016.W.04398.PD, z dnia 16.02.2016r. Zgodnie z powyższym pismem łączna liczba pacjentów z wymienionymi rozpoznaniem wynosi 28 419 pacjentów (wnioskodawca założył, że pacjentów takich będzie 17 295). Zmiana tego założenia skutkuje wzrostem wielkości populacji docelowej z 161 do 197 pacjentów w pierwszym roku analizy oraz z 206 do 242 pacjentów w drugim roku analizy). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń uwzględniające</p> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy:</u> Przedstawiając wyniki analizy wpływu na budżet dla zwiększonej populacji docelowej w wariacie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, należy równocześnie zaprezentować nowe [REDACTED] rezultaty analizy ekonomicznej. Zgodnie z opisem przedstawionym w Rozdziale 1.3.4.2. analizy ekonomicznej: „Średni miesięczny koszt leczenia produktem Lynparza® w wariacie z RSS jest uzależniony [REDACTED].” W celu [REDACTED]</p> <p>W przypadku wariantu rozpatrywanego przez AOTMiT, [REDACTED]</p>

Rozdział 8 Str. 77-78	<p><b><u>Uwaga ogólna do Rozdziału 8 analizy weryfikacyjnej:</u></b>  Należy podkreślić, że program lekowy w treści ocenianej przez AOTMiT został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia w ramach procesu uzgadniania jego treści, co istotne Minister korzystał przy tym z konsultacji z ekspertami.</p> <p><b><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy:</u></b>  Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], w ramach opisanego programu brak jest metody uzyskiwania wiedzy o obecności mutacji BRCA dziedzicznej jak i w guzie. Zdaniem eksperta wydaje się to kluczowe jako początek procesu włączania chorych do leczenia inhibitorami PARP. Oznaczanie mutacji wykonywane jest w ośrodkach w ramach badań lub uczestnictwa w opiece nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, oznacza to że konieczne byłoby wykonywanie tego oznaczenia jako standardu u wszystkich chorych co jest zgodne z zaleceniami PTGO.</p> <p><b><u>Uwaga Wnioskodawcy:</u></b>  Biorąc pod uwagę, że przeprowadzanie badań mutacji w genach BRCA zaleca się u wszystkich chorych na raka jajnika (NPZChN, PTGO, NCCN, SGO) niezależnie od późniejszej możliwości zastosowania olaparybu we wnioskowanym programie lekowym, wśród wymaganych badań diagnostycznych, nie zawarto diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA1/2 a jedynie wymóg potwierdzenia, że kandydatka do leczenia olaparybem jest nosicielką mutacji w genie BRCA1 i/lub BCRA2 (dziedzicznej lub somatycznej).</p> <p>Pomimo rekomendacji towarzystw naukowych, dostępne możliwości finansowania (NPZChN i NFZ) badań w kierunku mutacji BRCA1/2 nie są optymalne. W rezultacie badania mutacji BRCA1/2, wykonuje się u 30-50% chorych na raka jajnika (wobec braku szczegółowych sprawozdań z NPZChN oraz NFZ określone na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>Dopiero wprowadzenie, do katalogu świadczeń finansowanych przez NFZ, odrębnego produktu kontraktowego specyficznego dla badania mutacji w genach BRCA1/2 wśród chorych na raka jajnika, umożliwiłoby znaczny wzrost odsetka wykonywanych badań BRCA w tej grupie.</p> <p>Wnioskodawca, mając na celu umożliwienie utworzenia takiego produktu kontraktowego [REDAKTOWANE].</p>

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

## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### 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.

<sup>6</sup> 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)



### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

