

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa
T: +48 22 8743500 · F: +48 22 8743510
www.astrazeneca.pl



Szanowny Pan
Dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Agencja Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Warszawa, dnia 25 marca 2022 r.

Dotyczy: uzupełnienia niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu leków Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05000456031318 oraz Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05000456031325.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 9 marca 2022 r. o sygnaturze OT.4231.4.2022.TG.2, w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu leków Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05000456031318 oraz Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05000456031325, z kategorią dostępności refundacyjnej: leki stosowane w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, w imieniu AstraZeneca AB, zwracam się z uprzejmą prośbą o przyjęcie wyjaśnień i załączonych uzupełnień.

Łączę wyrazy szacunku,

Krzysztof Kornas
Dyrektor ds. Refundacji i Rozwoju Rynku
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

W załączeniu:

- 1) Aneks do odpowiedzi na minimalne wymagania: OT.4231.4.2022.TG.2 z dnia 9 marca 2022 dotyczący wniosku: Olaparyb (Lynparza®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.
- 2) Pliki:
 - a) Maksymalny koszt BSC.
 - b) Minimalny koszt BSC.
 - c) Koszt BSC ankieta I.
 - d) Koszt BSC ankieta II.
 - e) Lynparza_AE_2022.03.24.
 - f) Lynparza_AE_2022.03.24_Dodatkowy_koszt_BSC.
 - g) GRD BRCAm zaczerpnięte 24.03.2022.
- 3) Ankiety wraz z odpowiedziami ekspertów (Ankieta I oraz Ankieta II).

Wszystkie dane przedstawione w treści załączonych do niniejszego pisma dokumentach stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa (w myśl art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r. nr 153, poz. 1503 z późn. zm.). Nie mogą one być rozpowszechniane w jakiegokolwiek formie lub ujawniane osobom trzecim.

Odpowiedzi wnioskodawcy na uwagi Agencji Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 9 marca 2022 r. o sygnaturze OT.4231.4.2022.TG.2, w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu leków Lynparza (olaparyb), we wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Spis treści

1.1. Aktualność przedstawionej dokumentacji.....	1
1.2. Analiza kliniczna.....	2
1.3. Analiza ekonomiczna.....	5
1.4. Analiza wpływu na budżet.....	8
1.5. Wskazanie źródeł danych.....	13
1.6. Dodatkowo.....	14

1.1. Aktualność przedstawionej dokumentacji

Uwaga AOTMiT:

1. Informacje zawarte w analizach nie są 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 analizie racjonalizacyjnej Obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. nie było aktualne na dzień złożenia wniosku.**
- **Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono na rok przed złożeniem wniosku, co skutkuje nieuwzględnieniem w APD rekomendacji wydanych w okresie między ostatnim wyszukiwaniem w czerwcu 2020 r. i złożeniem wniosku w listopadzie 2021 r. Ponadto opublikowane w tym okresie rekomendacje refundacyjne zawierają również analizy ekonomiczne, które należy opisać zgodnie z § 5. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia.**
- **w ramach analizy klinicznej powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, tj. na Obwieszczenia z dnia z dnia 20 sierpnia 2021 r. oraz na Obwieszczenie z dnia 21 października 2020 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne było Obwieszczenie z dnia 21 października 2021 r.**
- **dla AKL odnaleziono publikację spełniająca kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy, opublikowaną po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku: Fred Saad, Neal Shore, Susan Feyerabend, et al. PD34-09 Efficacy Of Physician's Choice Of Enzalutamide Or Abiraterone In The Control Arm Of Profound. The Journal of urology 2021; 206(SUPPL 3): e586. DOI:**

10.1097/JU.0000000000002038.09. Konieczna jest zatem weryfikacja przeglądu AKL pod kątem spełnienia tego wymogu dla przedziału czasu między ostatnim wyszukiwaniem a datą złożenia wniosku.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dane dotyczące kosztów poszczególnych leków zostały zaktualizowane dla każdej z przeprowadzonych analiz przed jej zakończeniem (tj. przed złożeniem wniosku w dniu 24 listopada 2021 r.) i są zgodne z treścią aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego Obwieszczenia, tj. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Pozostawienie w treści dokumentów oraz we wpisach bibliograficznych odniesień dotyczących nieaktualnego Obwieszczenia było wynikiem pomyłki edytorskiej.

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą aktualności uwzględnionych w dokumencie APD rekomendacji refundacyjnych. Aktualizację wymaganych treści (z datą odcięcia: 15 marca 2022 r.) zaprezentowano w aneksie do odpowiedzi na minimalne wymagania: OT.4231.4.2022.TG.2 z dnia 9 marca 2022 dotyczącym wniosku: Olaparyb (Lynparza®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (por. Aneks, rozdz. 1.1).

Opublikowana po dacie ostatniej aktualizacji wyszukiwania (której dokonano 1 lipca 2021 r.) publikacja Saad 2021¹ spełnia predefiniowane kryteria wykluczenia z analizy badań pierwotnych, z uwagi na fakt, iż jest dostępna wyłącznie w formie abstraktu. Ponadto zaprezentowane w niej dane nie obejmują wyników dla populacji BRCAm stanowiącej populację docelową wskazaną we wniosku. Należy dodatkowo zauważyć, iż przedstawione wyniki przedłożone w raporcie AKL są spójne z zaprezentowanymi w powyższym abstrakcie danymi dotyczącymi kohorty A (chorzy z mutacjami BRCA1/2 lub ATM), co dodatkowo potwierdza aktualność danych zawartych w analizie. Dlatego w związku z faktem, iż aktualizacji przeglądu dokonano krótko przed złożeniem wniosku do Agencji (okres około 3 miesięcy) oraz z brakiem dodatkowych wyników istotnych w analizowanym wskazaniu Wnioskodawca nie przeprowadził ponownej weryfikacji przeglądu AKL pod kątem spełnienia tego wymogu dla przedziału czasu między ostatnim wyszukiwaniem a datą złożenia wniosku.

1.2. Analiza kliniczna

Uwagi AOTMiT:

1. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramach AKL nie wyszczególniono sposobu i poziomu finansowania poszczególnych leków wchodzących w skład terapii BSC refundowanych w Polsce scharakteryzowanych w tabelach 14-30 w rozdz. 3.3.2 dokumentu APD.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Jak zauważono, opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, a także sposób i poziom finansowania poszczególnych leków

¹ Fred Saad, Neal Shore, Susan Feyerabend, et al. PD34-09 Efficacy Of Physician's Choice Of Enzalutamide Or Abiraterone In The Control Arm Of Profound. The Journal of urology 2021; 206(SUPPL 3): e586. DOI: 10.1097/JU.0000000000002038.09

wchodzących w skład terapii BSC refundowanych w Polsce stanowią część składową dokumentu APD (por APD Lynparza, rozdz. 3.3.2., tab. 14-30). Jako że zestaw dokumentów przekazanych przez Wnioskodawcę do oceny Agencji stanowi spójną całość, nie uznano za konieczne powielania tych samych treści w osobnych dokumentach. Dlatego też wspomniane informacje w pełnej formie są dostępne wyłącznie w dokumencie APD. Jednocześnie Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą szczegółowości poziomu i sposobu finansowania zaprezentowanych leków wchodzących w skład terapii BSC refundowanych w Polsce, dlatego uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w aneksie załączonym do odpowiedzi na minimalne wymagania (por. Aneks, rozdz. 2.1).

Uwagi AOTMiT:

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, nie uwzględniono opisanych w projekcie programu lekowego kryteriów dot. m.in. wieku czy obecności u chorych mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W celu zapewnienia jak największej czułości wyszukiwania oraz odnalezienia wszystkich badań potencjalnie zawierających dane dotyczące skuteczności terapii olaparibem u dorosłych chorych z mCRPC i mutacjami BRCA1/2, na etapie przeglądu tytułów i abstraktów zrezygnowano z ograniczenia kryteriów wyszukiwania pod względem wieku pacjentów oraz obecności mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. Dopiero na etapie przeglądu pełnych tekstów odnalezionych publikacji, mając na uwadze kryteria opisane w projekcie programu lekowego, jeżeli istniała taka możliwość, włączano już tylko badania, w których raportowano wyniki dla populacji BRCAm. Tym samym, w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono i opisano wszystkie odnalezione badania, które odpowiadają populacji docelowej określonej zapisami programu lekowego.

Uwagi AOTMiT:

3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przeglądu nie uwzględniono nw. publikacji, odnalezionych przez analityków Agencji:

• publikacja Sandhu S, De Bono J, Mateo J, et al. Final overall survival analysis of PROfound: olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and homologous recombination repair (HRR) gene alterations Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2020;16 (Supplement 9) (pozycja nr 17 w Tab. 44 str. 98 AKL), którą wykluczono z analizy ze względu na „niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego”, jednakże publikacja ta dotyczy badania PROfound włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Podobnie jak w przypadku odpowiedzi na uwagę dotyczącą publikacji Saad 2021 (por. str. 2) w publikacji Sandhu 2020², mającej formę abstraktu, przedstawiono wyłącznie dane zaprezentowane już w analizie klinicznej. Dodatkowo dane raportowane w tej publikacji dotyczyły kohorty A badania PROfound (chorzy z mutacjami BRCA1/2 lub ATM), natomiast nie przedstawiono w niej osobno wyników dla populacji BRCAm, stanowiącej populację docelową analizy.

Uwagi AOTMiT:

4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wszystkich wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: nie podano wyników w postaci tabelarycznej dla „punktów końcowych raportowanych przez pacjentów” w rozdz. 6.2.9 AKL.

Konieczna jest zatem weryfikacja pod kątem spełnienia tego wymogu dla wszystkich badań włączonych do analizy w ramach przeglądu.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dotyczącymi oceny technologii medycznych wyszukiwanie i selekcja danych powinny odbywać się w ramach przeglądu systematycznego w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tych działań i zawierający m.in. określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do badań pierwotnych, które zgodnie z przytoczonymi wytycznymi zostały ustalone *a priori*, nie występuje konieczność prezentacji wyników w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjentów (PRO, ang. *patient-reported outcomes*) w postaci tabelarycznej, ponieważ nie zostały one przewidziane w tychże kryteriach. Jednakże, z uwagi na fakt, iż wyniki te były raportowane w badaniu PROfound, zostały uwzględnione w przedłożonej analizie klinicznej. Jednocześnie w odpowiedzi na uwagę Agencji zdecydowano o uzupełnieniu analizy o wyniki PRO zaprezentowane w postaci tabelarycznej, które załączono w aneksie do odpowiedzi na minimalne wymagania (por. Aneks, rozdz. 2.2)

Uwagi AOTMiT:

5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: na dzień złożenia wniosku dostępne były komunikaty których nie wskazano w AKL, tj: komunikat URPL http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_3.pdf z 1 maja 2021 r., komunikat EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/medication-error/lynparza-warning-new-tablets-are-used-different-doses-capsules_en.pdf z dnia 23 kwietnia 2019 r.

² Sandhu S, De Bono J, Mateo J, et al. Final overall survival analysis of PROfound: olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and homologous recombination repair (HRR) gene alterations Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2020;16 (Supplement 9)

Konieczna jest zatem weryfikacja i aktualizacja AKL pod kątem spełnienia tego wymogu.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się uwagą Agencji dotyczącą aktualności uwzględnionych w dokumencie AKL komunikatów bezpieczeństwa. Aktualizację wymaganych treści (z datą odcięcia: 15 marca 2022 r.) zaprezentowano w aneksie do odpowiedzi na minimalne wymagania (por. Aneks, rozdz. 2.3).

Wnioskodawca pragnie podkreślić, że oba odnalezione komunikaty (URPL i EMA) dotyczą ryzyka błędów medycznych wynikających z innego dawkowania produktu Lynparza w postaci kapsułek i innego dawkowania produktu Lynparza w postaci tabletek i dotyczy to w dużej mierze leczenia nawrotowego raka jajnika, gdzie zarejestrowane są obie formułacje olaparybu (tj. tabletkowa i kapsułkowa). W leczeniu raka prostaty zarejestrowaną postacią olaparybu są wyłącznie tabletki, stąd ryzyko pomyłki w tym wskazaniu jest niewielkie.

Zgodnie z komunikatem z dnia 3 listopada 2021 r. firma AstraZeneca planuje zaprzestać wprowadzania do obrotu produktu Lynparza w postaci kapsułek, co przyczyni się do wyeliminowania tego ryzyka w przyszłości.

Źródło: <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20LYNPARZA%2050mg%2003.11.2021.pdf>

1.3. Analiza ekonomiczna

Uwaga AOTMiT:

1. AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: zidentyfikowano opublikowane analizy ekonomiczne Agencji HTA (które wydały również rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii), a których nie opisano w AE (m. in. analizy opublikowane na stronach Agencji CADTH, SMC czy PBAC).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W związku z uwagą Agencji dotyczącą zaprezentowanych w dokumencie APD rekomendacji refundacyjnych (por. str. 2) dokonano aktualizacji wymaganych treści (z datą odcięcia: 15 marca 2022 r.), co poskutkowało odszukaniem ww. analiz ekonomicznych, będących częścią rekomendacji. Uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w aneksie do odpowiedzi na minimalne wymagania (por. Aneks, rozdz. 3.1).

Uwaga AOTMiT:

2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: w oszacowaniach kosztu stosowania terapii BSC (bisfosfoniary, sterydoterapia, antybiotykoterapia, leki przeciwbólowe) uwzględniono odsetki pacjentów przyjmujących określone preparaty BSC na podstawie opinii ekspertów, jedynie na podstawie ankiety II, pomijając odsetki podane w ankiecie I. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących BSC w postaci radioterapii

paliatywnej czy hormonoterapii przyjęto średnią arytmetyczną z ankiety I i ankiety II na podstawie opinii ekspertów. W opinii Agencji takie podejście wydaje się niekonsekwentne.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Jak zaznaczono w dokumencie analizy ekonomiczne (str. 30) oraz w analizie wpływu na budżet (str. 22):

[Redacted]

Posiadając tak szczegółowe dane, uznano za zasadne wykorzystanie ich w celu dokonania możliwie najdokładniejszych oszacowań kosztów związanych z zastosowaniem BSC. Dodatkowo, należy zauważyć, iż większość preparatów w każdej z zaprezentowanych kategorii leków dobieranych jest na poziomie pacjenta, ze względu na jego indywidualne potrzeby i tolerancję, dlatego nieuwzględnienie tak istotnych danych jak odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne preparaty mogłoby negatywnie wpłynąć na oszacowania kosztów leczenia przyjmowanego w zakresie BSC.

W sytuacji, kiedy na podstawie obu ankiet możliwe było jednoznaczne oszacowanie średniej wartości dla danej kategorii — dokonywano tego zabiegu, ponieważ w takim przypadku stanowiło to najwłaściwsze odzwierciedlenie rzeczywistej praktyki, jako zebranie danych z więcej niż jednego ośrodka. Jedynie w kategorii: antybiotykoterapia odstąpiono od tej reguły i zastosowano dane pochodzące z ankiety II.

[Redacted]

Biorąc jednak pod uwagę częstotliwość z jaką pacjenci stosują ten typ terapii oraz znikome koszty z jakimi jest związana, założenie to w znikomym stopniu wpływa na ostateczne koszty terapii BSC. W opinii Wnioskodawcy zaprezentowane podejście stanowi możliwie najdokładniejsze wykorzystanie dostępnych danych, które pozwala na wykonanie oszacowań kosztów na poziomie indywidualnych potrzeb pacjenta. Daje to obraz kosztów o wiele bardziej realnych w praktyce klinicznej niż przy zastosowaniu odsetków obejmujących całą kategorię preparatów.

Uwaga AOTMiT

[Redacted]

Odpowiedź wnioskodawcy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwaga AOTMiT:

[Redacted text block]

Odpowiedź wnioskodawcy:

[Redacted text block]

Uwaga AOTMiT:

5. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust.9 pkt 2 Rozporządzenia)
Wyjaśnienie: nie przedstawiono uzasadnienia dla testowanych w analizie wrażliwości parametrów (tab. 52, tab. 77).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wybór zakresów zmienności ujętych w analizie wrażliwości wynikał bezpośrednio z wymagań minimalnych dotyczących uwzględnienia dyskontowania na poziomie 0%,

prezentacji kosztów z perspektywy wspólnej³, a także ze sposobu przedstawienia danych w badaniu PROfound.

W scenariuszu dotyczącym krótszego horyzontu czasowego analizy przyjęto połowę horyzontu w analizie podstawowej, wynoszącą 5 lat. Horyzont analizy był jednym ze zidentyfikowanych obszarów niepewności w analizie ekonomicznej będącej podstawą do wydania przez PBAC rekomendacji dla Lynparza® w analizowanym wskazaniu. PBAC uznało, że 5-letni horyzont czasowy jest bardziej odpowiedni dla leczenia w późniejszych liniach mCRPC niż wcześniej proponowany okres 10 lat. Dlatego w ponownie przedłożonej analizie w listopadzie 2021 r. zaprezentowano wyniki w skróconym horyzoncie równym 7,5 roku, jednak PBAC ponownie uznał, że właściwym horyzontem czasowym jest 5 lat [PBAC 2021a, PBAC 2021b]. Biorąc pod uwagę powyższe, Wnioskodawca uznał za wysoce zalecane wzięcie pod uwagę opinii PBAC, a zatem przetestowanie w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości horyzontu uznanego przez PBAC za najlepiej odzwierciedlający długość leczenia pacjentów.

Uwaga AOTMiT:

[Redacted content]

Odpowiedź wnioskodawcy:

[Redacted content]

1.4. Analiza wpływu na budżet

Uwaga AOTMiT:

1. BIA 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: W ramach oszacowań rocznej liczby pacjentów, wnioskodawca uwzględnił jedynie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.56. Natomiast zgodnie z ChPL produkt Lynparza (olaparyb) jest wskazany do stosowania w raku jajnika, raku piersi, gruczolakoraku trzustki, raku gruczołu krokowego. W związku z powyższym oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana muszą obejmować pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

³ Zmiana w arkuszu „Drug cost” przedstawiona w tab. 77 pozwalała na dopasowanie kosztu BSC w taki sposób, by jego wartość w analizie odpowiadała miesięcznemu kosztowi BSC z perspektywy wspólnej.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Jak wskazano w analizie wpływu na budżet przedstawione oszacowania dotyczą: „liczby pacjentów, u których technologia może być stosowana, jedynie w odniesieniu do raka gruczołu krokowego – stanowiącego przedmiot niniejszego raportu HTA, bez uwzględnienia pozostałych wskazań zarejestrowanych (rak jajnika, rak piersi i gruczolakorak trzustki). Wskazanie wnioskowane jest tożsame z zarejestrowanym: Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby” (por. BIA, str. 10).

W procesie oszacowań brano pod uwagę opinie polskich ekspertów klinicznych⁴ pozyskane na spotkaniu komitetu doradczego (adboard), co wskazuje, iż dane zaprezentowane w dokumencie w najwyższym stopniu odzwierciedlają sytuację rzeczywistą dotyczącą liczby leczonych preparatem Lynparza® dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.

W opinii Wnioskodawcy tak dokładne dane dotyczące analizowanego wskazania stanowią dużo bardziej wartościowe źródło wiedzy oraz podłoże do dalszego wnioskowania w porównaniu z prezentacją poznanych już oraz niemożliwych do uwzględnienia w dalszej części analizy wskazań zarejestrowanych (rak jajnika, rak piersi i gruczolakorak trzustki). W związku z tym Wnioskodawca uznał za zasadne pominięcie dodatkowych danych dotyczących wskazań nieujętych w przedłożonym wniosku.

Ponadto w opinii Wnioskodawcy określenie „wnioskowana technologia” dotyczy leku w określonym, wnioskowanym wskazaniu (w tym przypadku jest to rak prostaty), nie zaś we wszystkich wskazaniach w których produkt jest wnioskowany, dlatego też przedstawiono oszacowania populacyjne odnoszące się wyłącznie do raka prostaty.

Uwaga AOTMiT:

2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 i 4, 5, 6 z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W literaturze brakuje danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do polskiej populacji. Brakuje ponadto precyzyjnych danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do sytuacji klinicznej pacjentów, którzy mogliby rozpocząć terapię olaparybem po niepowodzeniu leczenia NHA.

Z tego powodu w ramach analizy skorzystano z aktualnych danych NFZ dotyczących rzeczywistej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego B.56. Jedynie chorzy po progresji na terapii NHA mogą rozpocząć terapię olaparybem, stąd wykorzystanie danych NFZ wydaje się dużo bardziej uzasadnione i wiarygodne niż korzystanie z danych epidemiologicznych.

Przyjęte w analizie odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia olaparybem zostały potwierdzone z ekspertami na spotkaniu rady doradczej. Eksperci osiągnęli konsensus w sprawie poszczególnych odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria. W opinii wnioskodawcy dane NFZ, które raportują realną liczbę pacjentów leczonych z powodu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego oraz jednogłośna opinia grupy ekspertów stanowią znacznie lepsze i precyzyjne źródło wiedzy niż dane epidemiologiczne z literatury.

Uwaga AOTMiT:

3. BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego 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: BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 c.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji, uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w aneksie załączonym do odpowiedzi na minimalne wymagania (por. Aneks, rozdz. 5).

Uwaga AOTMiT:

4. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, 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, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- (1) W analizie nie uwzględniono przejęcia rynku od schematu BSC, który został uwzględniony w analizie problemu decyzyjnego.
- (2) W oszacowaniach kosztu stosowania terapii BSC (bisfosfoniary, sterydoterapia, antybiotykoterapia, leki przeciwbólowe) uwzględniono odsetki pacjentów przyjmujących określone preparaty BSC na podstawie opinii ekspertów, jedynie na podstawie ankiety II, pomijając odsetki podane w ankiecie I. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących BSC w postaci radioterapii paliatywnej czy hormonoterapii przyjęto średnią arytmetyczną z ankiety I i ankiety II na podstawie opinii ekspertów. W opinii Agencji takie podejście wydaje się niekonsekwentne.
- (3) W oszacowanych w BIA kosztach leczenia pominięto koszty działań niepożądanych, podając uzasadnienie - cytat: „W analizie pominięto

natomiast koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ze względu na ich znikomy udział w ogólnych kosztach.” Natomiast w analizie ekonomicznej koszty zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione. W opinii Agencji takie podejście wydaje się niekonsekwentne.

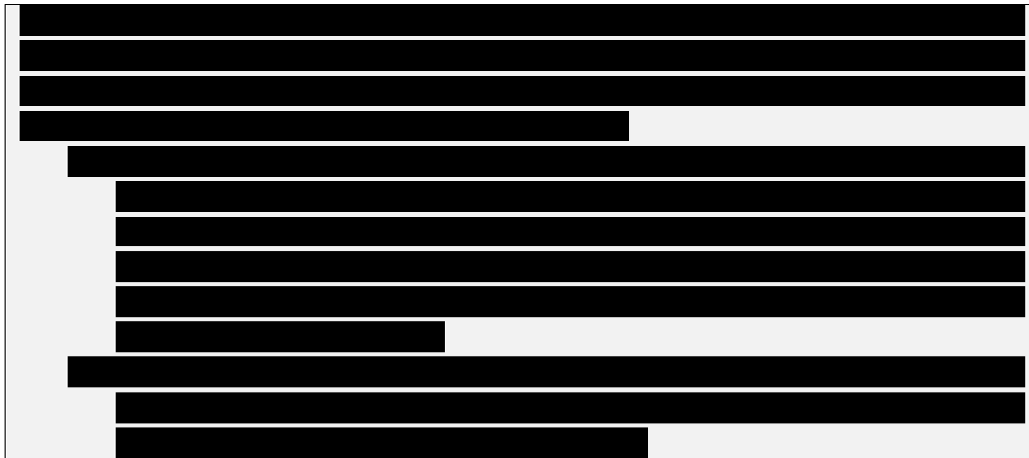
Odpowiedź wnioskodawcy:

1. W analizie uwzględniono przejęcie rynku od schematu BSC poprzez założenie o częstotliwości wykonywania diagnostyki BRCA - odpowiednio [REDACTED] w kolejnych latach analizy. Oznacza to, że pozostali chorzy po progresji na NHA, u których nie zostanie wykonane badanie diagnostyczne w kierunku mutacji BRCA [REDACTED] będą stosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC), ponieważ warunkiem koniecznym do rozpoczęcia terapii olaparybem jest potwierdzenie obecności mutacji BRCA.
2. Wyjaśnienia dotyczącego oszacowań kosztów stosowania terapii BSC dokonano w rozdz. 1.3 w odpowiedzi na uwagę 3 (por. str. 6).
3. Jak wskazano w analizie ekonomicznej (rozdz. 2.3.1.4): „W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 2% pacjentów w ramieniu olaparybu lub BSC w badaniu PROfound i mające istotny koszt z punktu widzenia płatnika. Jest to powszechnie akceptowane podejście, ponieważ zdarzenia niepożądane stopnia 3. i wyższego odzwierciedlają zdarzenia, które mogą wymagać hospitalizacji; w związku z tym mając największe obciążenie dla zasobów (kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego) i jakości życia pacjenta. Ponadto uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane: zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc i sepsę, ponieważ leczenie tych zdarzeń wymaga potencjalnie więcej środków niż inne zdarzenia niepożądane.”

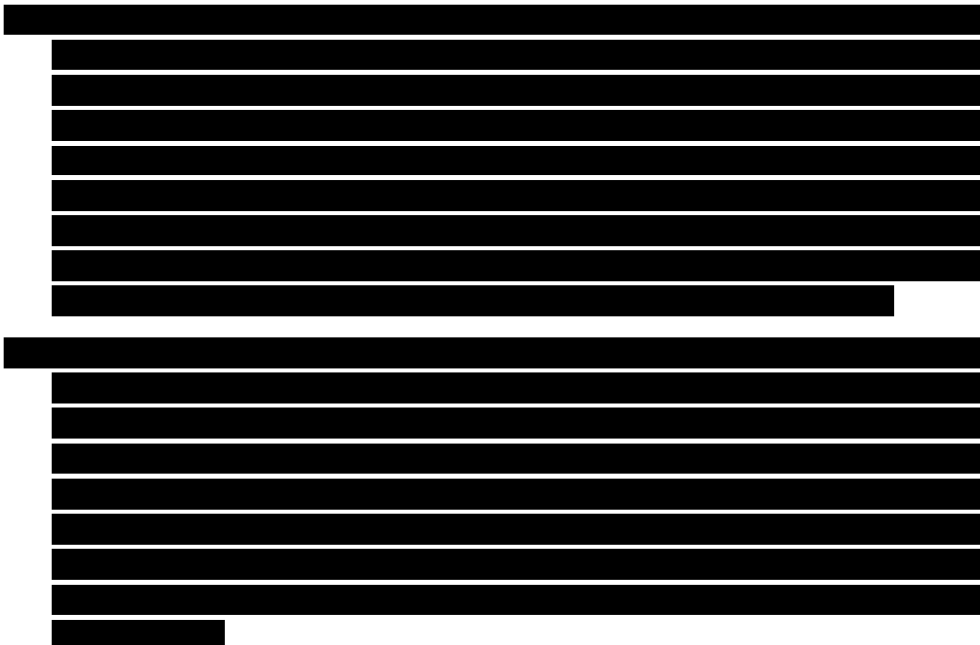
[REDACTED]

Uwaga AOTMiT:

[REDACTED]



Odpowiedź wnioskodawcy:



Uwaga AOTMiT:

6. BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- (1) BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych.
- (2) Ponadto oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana nie obejmują pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.
- (3) Zatem BIA nie zawiera oszacowań wydatków oraz prognoz na podstawie oszacowań populacji o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia.

Odpowiedź wnioskodawcy:

1. Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi w zakresie uwag dotyczących analizy wpływu na budżet (odpowiedź wnioskodawcy przedstawiona w punkcie 2 rozdział 1.4 niniejszego pisma) wnioskodawca zaprezentował dane od ekspertów klinicznych, co wskazuje, iż w najwyższym stopniu odzwierciedlają sytuację rzeczywistą dotyczącą liczby leczonych pacjentów w Polsce. Informacje uzyskane z rzetelnych i wyspecjalizowanych w dziedzinie ekspertów pozwala na uzyskanie rzeczywistych danych klinicznych na temat epidemiologii w Polsce. Stanowią zatem znacznie lepsze i precyzyjne źródło wiedzy niż dane epidemiologiczne z literatury. W związku z powyższym w opinii Wnioskodawcy bezzasadne (obarczone znacznie większą niepewnością) jest prezentowanie w BIA wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie mniej dokładnych danych epidemiologicznych z literatury.
2. Odpowiedź na uwagę AOTMiT analogiczna jak w punkcie 1. rozdz. 1.4. niniejszego pisma.
3. Należy podkreślić, że przedstawianie oszacowań wydatków na podstawie liczebności chorych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach danego produktu leczniczego nie jest zasadne i celowe. Takie oszacowania przedstawiane byłyby bowiem dla wskazań, co do których podmiot odpowiedzialny nie planuje ubiegania się o refundację i/lub nie przygotował żadnej oferty cenowej.

1.5. Wskazanie źródeł danych

Uwaga AOTMiT:

1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- w bibliografii analizy ekonomicznej jako źródło danych wskazano Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r., tymczasem w treści analizy autorzy cytują Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2021 r.
- w bibliografii APD jako źródło danych wskazano Obwieszczenie MZ z dnia 21 października 2020 r., tymczasem w treści analizy autorzy wskazują na Obwieszczenie MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r.
- w tekście analizy ekonomicznej dla niektórych źródeł nie podano pełnych danych bibliograficznych, m. in.: Statystyki NFZ 2020 czy Ługowska 2011.
- w bibliografii analizy problemu decyzyjnego dla niektórych źródeł nie podano pełnych danych bibliograficznych, m. in.: CADTH 2021, HAS 2021, NICE 2021. W bibliografii APD nie uwzględniono również pozycji EAU 2017 (str. 14), „Rak prostaty” (str. 15), ChPL Lynparza, ChPL Osporil, ChPL Zoledronic Accord, ChPL Durogesic.
- w bibliografii AKL nie uwzględniono pozycji NCCN 2016 (str. 10, 84).

2. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion

i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)

- [Redacted]

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji. Uzupelnienie wymaganych treści zaprezentowano w aneksie załączonym do odpowiedzi na minimalne wymagania (por. Aneks, rozdz. 6).

1.6. Dodatkowo

Uwaga AOTMiT:

[Redacted]

Odpowiedź wnioskodawcy:

[Redacted]

[Redacted]

Uwaga AOTMiT:

Prośba o uwzględnienie w analizach rekomendacji refundacyjnych Agencji HTA opublikowanych w okresie między 29.06.2020 r. (data wyszukiwania wskazana w APD), a 24.11.2021 r. (data złożenia wniosku refundacyjnego).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokonano aktualizacji rekomendacji refundacyjnych z datą odcięcia: 15 marca 2022 r. Uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w aneksie do odpowiedzi na minimalne wymagania (por. Aneks, rozdz. 3.1).

Uwaga AOTMiT:

Prośba o przekazanie wyników ankiet przedstawiających opinie ekspertów klinicznych oraz materiałów, o których mowa w pkt V.2. niniejszego pisma.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca prześle Agencji wyżej wymienione materiały.