

**Formularz zgłaszania uwag do
analiz weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz Wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analiz weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.45.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu wynikających ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

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 o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

- 1. Część I - Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analiz weryfikacyjnej.

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Roman Ireneusz Rezmer [REDACTED]

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

[REDACTED]

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe):

- kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;

- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
- 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
 - 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
 - 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1-3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

Nie dotyczy

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

Niniejszym oświadczam, że jestem zatrudniony jako Dyrektor Market Access & Governmental Affairs w Astellas Pharma sp. z o.o.

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

.....
(data i miejscowość złożenia deklaracji)

.....
(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II - Uwagi

1. Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3., tabl. 8, str. 22, Rozdział 8., str. 113	<p>Fragmety: W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <p>Czy przedłożone zapisy dla enzalutamidu o „udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu i octan abirateronu” w populacji high – volume (pkt 1.2.2 ppkt 2 i 3) rzeczywiście zawężają populację pacjentów? Czy jest to sztuczny twór, który ma sprawiać wrażenie, że jest ona zawężona? Jakie to miałyby być przeciwwskazania kliniczne? Ekspert wskazał, że medycznie nie ma to uzasadnienia.</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>Ankietowany przez Agencję ekspert potwierdził poprawność szacunków populacji docelowej Wnioskodawcy.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami, przedstawiona przez eksperta klinicznego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji (1 500) jest wysoce zbliżona do liczebności przedstawionej przez Wnioskodawcę (1 605 chorych w pierwszym roku horyzontu czasowego AWB – wariant prawdopodobny).</p> <p>Rozbieżność między liczbą nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami, przedstawioną przez eksperta klinicznego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji (2 500) a liczbą przedstawioną przez Wnioskodawcę (677 chorych w pierwszym roku horyzontu czasowego AWB – wariant prawdopodobny) wynika z faktu, iż Wnioskodawca przedstawił liczbę nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu oraz docetakselu zatem zgodnie z wnioskowaną, zawężoną populacją.</p> <p>Niemniej jednak należy wskazać, iż liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami, przedstawiona przez eksperta klinicznego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji</p>

	<p>(2 500) jest w znaczącym stopniu zbliżona do liczebności przedstawionej przez Wnioskodawcę (2 870 chorych w pierwszym roku horyzontu czasowego AWB – wariant prawdopodobny).</p> <p>Zawężenie populacji HVD do chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu i docetakselu nie jest „sztucznym tworem”. Zawężenie to realnie prowadzi do zmniejszenia liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku z 2 500 wskazanych przez eksperta w ramach AWA (liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami) do 677 chorych w pierwszym roku horyzontu czasowego AWB – wariant prawdopodobny (liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu i docetakselu).</p>
Rozdział 3.4., str. 23	<p>Fragment: Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi ENZ+ADT jest zalecany u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii oraz u pacjentów z mHSPC LVD. W wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii zalecany jest także abirateron + ADT i apalutamid + ADT. Natomiast obok ENZ+ADT u pacjentów z mHSPC LVD zalecany jest octan abirateronu plus prednizon + ADT i apalutamid + ADT, a u wybranych pacjentów ADT w połączeniu z radioterapią.</p> <p><u>Komentarz:</u> Należy podkreślić, iż podkreślony fragment pochodzi jedynie z jednych wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2023). W większości międzynarodowych wytycznych klinicznych leczenia raka gruczołu krokowego m.in. EAU 2023, ESMO 2023, NCCN 2023 czy AUA SUO 2023 nie wprowadza się takiego ograniczenia a ENZ może być stosowany w pełnej, populacji mHSPC, zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami leku. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że ekspert kliniczny, udzielający odpowiedzi w AWA również wskazał pełną populację, jako tą w której może być stosowany ENZ.</p>
Rozdział 4.1.4.1., str. 47	<p><u>Komentarz:</u> Wskazane przez Analityków ograniczenia, nie zostały uwzględnione w rozdziale 8. AKL, natomiast informacje te zawarto w rozdziałach 3.5.2, 3.6.2., 3.8.1. AKL.</p>
Rozdział 4.5.1., str. 48, 49	<p>Fragment: Z uwagi na brak wyników dla poszczególnych subpopulacji HVD i LVD w ramach porównania pośredniego Wnioskodawca odstąpił od oceny profilu bezpieczeństwa, podczas gdy dla wyników dotyczących skuteczności terapii ■</p>

Komentarz:

Wyjaśnienie przedstawiono w rozdziale 8. AKL. Sposób postępowania był analogiczny jak w zleceniu nr 20/2022. W Analizie weryfikacyjnej Nr: OT.4231.10.2022 nieprzedstawienie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa nie zostało uznane przez Analityków Agencji za ograniczenie analizy. W celu wykonania NMA wykorzystano najlepsze dostępne dane.

Fragment: W ramach NMA Wnioskodawcy jako HR dla rPFS w subpopulacji LVD uwzględniono wartość 0,25 (0,14; 0,46), pochodzącą z pracy Armstrong 2019 (data odcięcia danych 14.10.2018 r., okres obserwacji 14,4 mies.). W pracy Armstrong 2019 HR dla rPFS w populacji całkowitej (HVD + LVD) wyniósł 0,39 (0,30; 0,50). Natomiast w pracy Armstrong 2022 prezentującej wyniki badania ARCHES dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych 28.05.2021 r., okres obserwacji 44,6 mies.) HR dla rPFS w populacji całkowitej (HVD + LVD) wyniósł 0,63 (0,52; 0,76). W pracy Armstrong 2022 nie przedstawiono wyników dla rPFS w podziale na subpopulacje HVD i LVD. Biorąc pod uwagę, iż w populacji całkowitej wartość parametru HR wzrosła wraz z wydłużeniem okresu obserwacji istnieje ryzyko, iż wartość HR dla subpopulacji LVD również wzrosła i wykorzystana wartość parametru HR dla subpopulacji LVD w NMA Wnioskodawcy jest zaniżona.

Komentarz:

Ze względu na fakt, iż w pracy Armstrong 2022 nie przedstawiono wyników dla rPFS w podziale na subpopulacje HVD i LVD wykorzystano najlepsze dostępne dane, tj. dla krótszej daty odcięcia. Niezasadne wydaje się spekulowanie w odniesieniu do zmiany wartości parametru HR dla dłuższej daty odcięcia w przypadku populacji LVD z uwagi na brak takich danych.

Fragment: W związku z uwzględnieniem w przeprowadzonej przez Wnioskodawcę NMA wyłącznie względnych różnic, nie ma możliwości jednoznacznego określenia różnic bezwzględnych w ocenianych terapiach. Uniemożliwia to ustalenie, czy obserwowany efekt leczenia jest efektem większym niż minimalna zmiana istotna klinicznie.

Komentarz:

Zgodnie z informacją przedstawioną w rozdziale 3.8.1 AKL w ramach raportu metaanalizowano wyłącznie wyniki wyrażone jako *time-to-event*. Dla tego typu danych nie przedstawia się różnic bezwzględnych.

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.

Komentarz:

Należy wskazać, że 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 jednym z komparatorów, tj. ADT. Co więcej, należy podkreślić, że 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, że wystarczające jest wykazanie przewagi względem jednego komparatora na podstawie porównania bezpośredniego, co niniejszym zostało przedstawione w ramach analiz Wnioskodawcy.

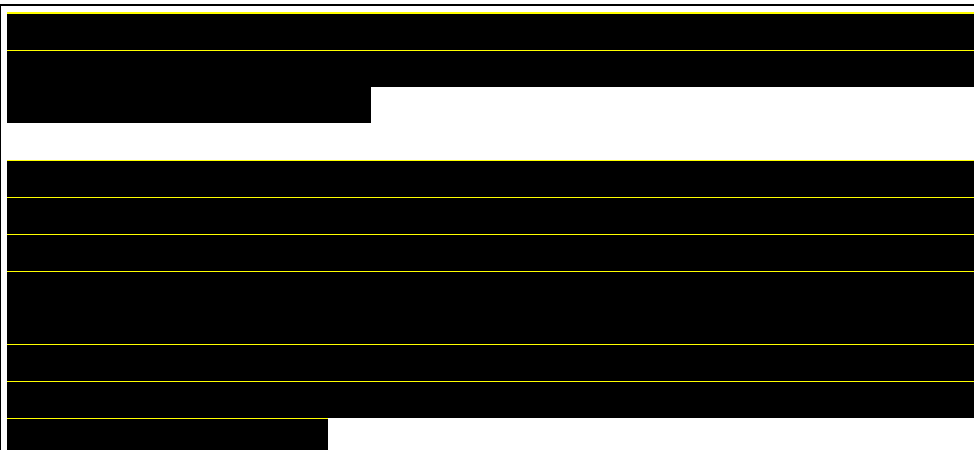
W uprzednio składanym wniosku refundacyjnym dla leku Xtandi™ we wskazaniu mHSPC (zlecenie MZ nr 20/2022) wykazano przewagę wnioskowanej technologii na podstawie badania klinicznego względem ADT. W przypadku porównania enzalutamidu z pozostałymi komparatorami, tj. docetakselem w populacji ogólnej mHSPC 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.*”

Podejmując decyzję odnośnie braku okoliczności zachodzenia art. 13 ust. Ustawy o refundacji, Wnioskodawca kierował się również praktyką Agencji w zakresie podobnych problemów decyzyjnych i przyjął, że Agencja zastosuje zbliżone podejście podczas weryfikacji założeń Wnioskodawcy, jak miało to miejsce w przypadku wniosku refundacyjnego dla leku Lynparza – olaparyb we wskazaniu leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA (zlecenie MZ nr 12/2022), leku Tremfya – guselkumab we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zlecenie MZ nr 69/2019) oraz leku Taltz – iksekizumab we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zlecenie MZ nr 109/2017).

Biorąc pod uwagę fakt, że w przytoczonych procesach refundacyjnych dotyczących olaparybu, guselkumabu czy iksekizumabu w Rekomendacjach Prezesa AOTMiT wskazano, iż nie

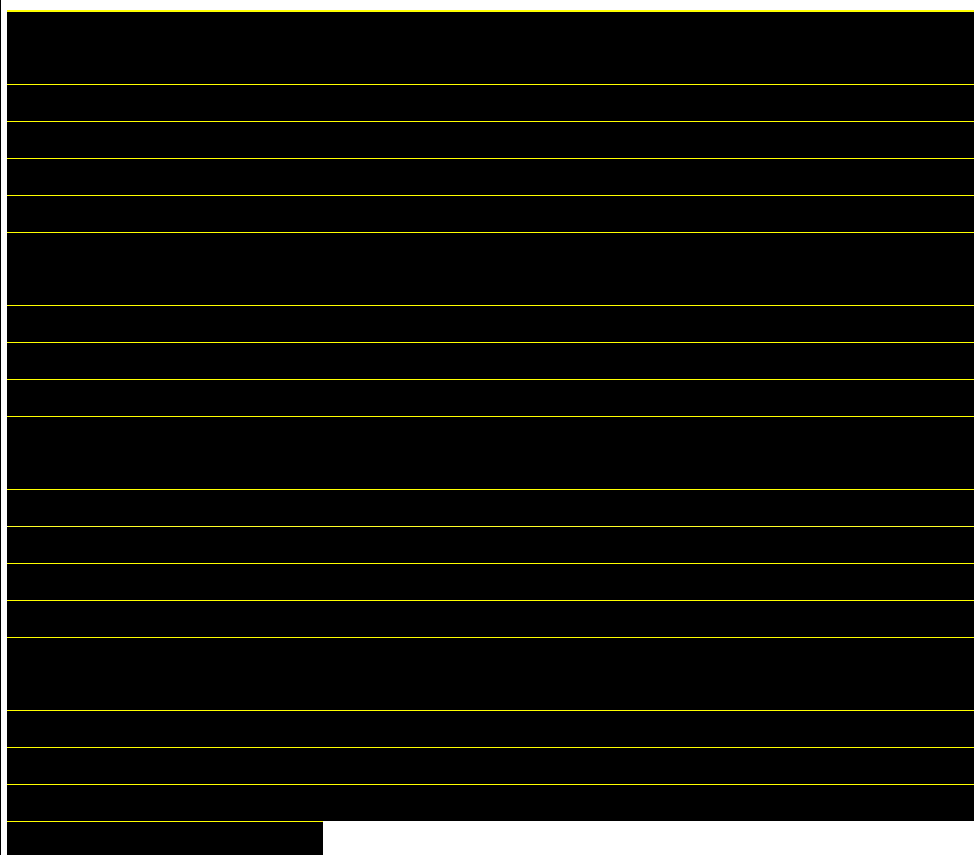
	<p>zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, Wnioskodawca ma nadzieję na równe traktowanie podmiotów.</p> <p>Podsumowując, należy uznać, że wykazanie wyższości leku nad jedną z dotychczas refundowanych technologii w co najmniej jednej z wnioskowanych subpopulacji jest warunkiem wystarczającym do stwierdzenia, iż art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie ma zastosowania. [REDACTED]</p>
Rozdział 5.3., tabl. 53, str. 94, Rozdział 5.3.1., str. 96	<p>Fragment: Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy, jednakże sposób ich implementacji do modelu skutkuje uzyskaniem odmiennych wyników dla niektórych porównań.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Komentarz:</p> <p>[REDACTED]</p>
Rozdział 5.3.1., str. 95, 96, Rozdział 5.3.4., tabl. 54, str. 97,	<p>Fragment: [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

Rozdział 12.,
tabl. 68,
str. 127




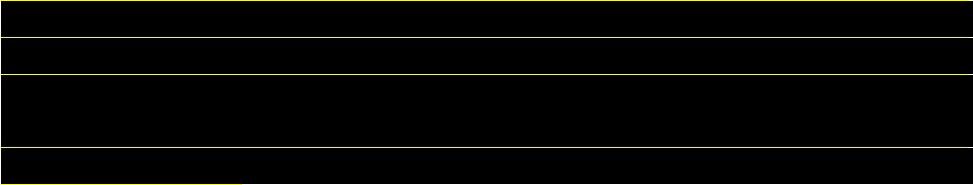
Komentarz:

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA) mając na uwadze, iż w analizie 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. W związku z powyższym porównywano całą ścieżkę leczenia a nie tylko koszt stosowania ocenianej technologii medycznej i komparatorów.



<p>Rozdział 6.3., tabl. 61, str. 105, Rozdział 6.3.1., str. 107</p>	<p>Fragment: Nie uwzględniono danych dot. chorobowości raka gruczołu krokowego. Należy mieć także na uwadze, że odsetek chorych progresujących do mHSPC ze stanu nmHSPC przyjęto na podstawie [REDACTED], co utrudnia weryfikację przyjętych oszacowań populacyjnych.</p> <p>Dodatkowo, w oszacowaniach należałoby uwzględnić dane dot. chorobowości na raka gruczołu krokowego. W celu określenia liczebności chorych w ocenianym stadium, tj. pierwotnie diagnozowanych w stanie mHSPC oraz tych progresujących ze stadium nmHSPC do mHSPC uwzględniono odpowiednie odsetki z Raportu Nowotwory 2016 oraz [REDACTED]. Należy przy tym podkreślić, że odsetek z Raportu Nowotwory 2016 nie odnosi się w pełni do ocenianego stadium choroby, tj. uwzględnia przerzutowość w ogólnej populacji chorych na raka gruczołu krokowego bez odniesienia się do odpowiedzi na leczenie hormonalne. Dodatkowo odsetek chorych progresujących do mHSPC ze stanu nmHSPC przyjęty na podstawie [REDACTED] utrudnia weryfikację przyjętych oszacowań populacyjnych.</p> <p><u>Komentarz:</u> Stan hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami występuje na początku ścieżki leczenia pacjenta, co uzasadnia korzystanie z danych dotyczących zapadalności (liczby nowo zdiagnozowanych przypadków), a nie zaś chorobowości (gdzie liczebności chorych dotyczą także przypadków leczonych od wielu lat, u których wystąpiła już oporność na kastrację – zatem stan nieobjęty wnioskiem refundacyjnym). Oszacowania populacji docelowej na podstawie danych dot. chorobowości obarczone są dużym ryzykiem błędu i nie są zasadne dla wczesnego etapu leczenia jakim jest hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego.</p> <p>Ponadto w raporcie HTA dla produktu Xtandi™ (enzalutamid) we wskazaniu mHSPC (zlecenie MZ nr 20/2022) również uwzględniono wyłącznie nowych chorych.</p> <p>Dodatkowo w równoległym ocenianym wniosku refundacyjnym dla produktu Nubeqa (darolutamid) we wskazaniu mHSPC (zlecenie MZ nr 136/2023) w oszacowaniach liczebności populacji również nie uwzględniono chorobowości oraz przyjęto identyczny odsetek chorych na HSPC z przerzutami w momencie diagnozy na podstawie danych z Raportu Nowotwory 2016, wynoszący 13%.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że w przytoczonym procesie refundacyjnym dotyczącym darolutamidu w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nie podważono braku uwzględnienia chorobowości w ramach oszacowań liczebności populacji oraz przyjęcia odsetka chorych na</p>
---	---

	<p>HSPC z przerzutami w momencie diagnozy na podstawie danych z Raportu Nowotwory 2016, wynoszącego 13%, Wnioskodawca ma nadzieję na równe traktowanie podmiotów.</p> <p>Ze względu na niepewność co do wielkości odsetka chorych progresujących ze stanu nmHSPC do mHSPC, w ramach analizy wrażliwości przetestowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Należy podkreślić, iż Agencja w ramach niniejszej AWA wskazała, iż: „w celu oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.”.</p>
Rozdział 6.3., tabl. 61, str. 106, Rozdział 6.3.1., str. 107	<p>Fragment: [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Przy braku przedstawienia innych dowodów naukowych, w tym danych z badań klinicznych, które przemawiałyby za zmianą terapii z ABI, APA lub RT na ENZ, należy odnieść się do opinii eksperta klinicznego uzyskanej w toku prac nad niniejszą AWA, w której prof. Kucharz wśród technologii opcjonalnych w populacji LVD wskazał, że odsetek pacjentów związany z przejmowaniem udziałów ABI i APA przez ENZ [REDACTED], odpowiednio 5% dla ABI oraz 15% dla APA.</p> <p><u>Komentarz:</u> Wnioskodawca dołożył wszelkich starań, by jak najbardziej dokładnie oszacować liczebności populacji stosującej wnioskowaną technologię medyczną, przy braku dowodów naukowych, odpowiednich dla polskich warunków, umożliwiających przyjęcie udziałów rynkowych.</p> <p>Ze względu na niepewność co do wielkości udziałów rynkowych przejmowanych przez ENZ od ABI, APA i RT w populacji LVD, w ramach analizy wrażliwości przetestowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie wariantu minimalnego oraz maksymalnego udziałów rynkowych wnioskowanej technologii. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

	
Rozdział 6.3.1., str. 107	<p>Fragment: Wyjściową liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej Wnioskodawca oszacował na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego (kod ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999-2019, rok do roku. Należy przy tym podkreślić, że w rozdziale 3.3. niniejszej AWA w tabeli 5., analitycy Agencji przedstawili analogiczne dane KRN dla 6-letniego przedziału czasowego (2015-2020), jednak szacunki te były nieco wyższe niż te przedstawione przez Wnioskodawcę – średnio 700 więcej zachorowań na raka gruczołu krokowego rocznie (bez uwzględnienia danych za 2020 rok). W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania populacyjne z uwzględnieniem danych KRN pozyskanych przez analityków Agencji dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2015-2019 odpowiadających wariantowi prawdopodobnemu analizy Wnioskodawcy, szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.3. niniejszej AWA. Uwzględnienie alternatywnych danych KRN spowodowało nieznaczny wzrost oszacowań populacyjnych w porównaniu do szacunków Wnioskodawcy.</p> <p><u>Komentarz:</u> Wnioskodawca do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystał dane pochodzące z raportów rocznych publikowanych na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN – dostępnych w formacie pdf). Należy wskazać, iż raporty roczne będące publikacjami dotyczącymi epidemiologii nowotworów stanowią nadrzędne źródło danych nad danymi pochodzącymi ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z zakładki <i>Raporty</i>, która umożliwia wygenerowanie liczby chorych/zgonów na określony nowotwór dla danego okresu.</p>  <p>Ponadto w ramach niniejszej AWA wskazano: „w celu oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.”.</p>
Rozdział 6.3.1., str. 107,	<p>Fragment: Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Jednocześnie w publikacji Armstrong 2022 prezentującej wyniki badania</p>

Rozdział 12.,
tabl. 68,
str. 127

ARCHES wskazano, iż mediana czasu leczenia (zakres) w ramieniu ENZ+ADT wyniosła 40,2 (0,2-58,1) miesięcy. Biorąc powyższe pod uwagę zjawisko kumulowania się pacjentów (i wzrost ponoszonych kosztów) będzie obserwowane przez ponad trzy pierwsze lata stosowania wnioskowanej technologii (przy założeniu, iż decyzja refundacyjna dla leku Xtandi w omawianym wskazaniu zostanie przedłużona na kolejne lata). W powyższym kontekście przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający (a wydatki płatnika niedoszacowane) do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

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.

Komentarz:

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją wydawana jest na okres 2 lat. W związku z powyższym należy uznać, iż długość horyzontu czasowego uwzględniona w AWB jest właściwa.

W raporcie HTA dla produktu leczniczego 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. Co więcej, w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że: „*Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT*”. Dodatkowo we wszystkich dotychczas refundowanych wskazaniach dla produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid) decyzja refundacyjna wydawana była na okres 2 lat.

W równoległym ocenianym wniosku refundacyjnym dla produktu Nubeqa (darolutamid) we wskazaniu mHSPC (zlecenie MZ nr 136/2023) przyjęto 2-letni horyzont czasowy w AWB mimo, iż mediana czasu do progresji do CRPC nie została osiągnięta, a w ramieniu komparatora PLC + DOC + ADT wyniosła 19,1 miesiąca – DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT: HR=0,36 (95% CrI: 0,30; 0,42). Tym samym oczekiwana mediana czasu do progresji do CRPC była dłuższa niż horyzont czasowy AWB. Niemniej jednak 2-letni horyzont czasowy został uznany za właściwy przez Analityków AOTMiT.

	<p>Biorąc pod uwagę fakt, że w przytoczonym procesie refundacyjnym dotyczącym darolutamidu w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nie podważono zastosowanej długości horyzontu czasowego AWB, Wnioskodawca ma nadzieję na równe traktowanie podmiotów.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Podsumowując, wiarygodne i miarodajne oszacowanie wydatków budżetowych płatnika publicznego (NFZ) jest możliwe tylko w okresie obowiązywania decyzji administracyjnej o objęciu refundacją, która zgodnie z Ustawą o refundacji jest wydawana na 2 lata.</p>
Rozdział 6.3.3., str. 109	<p>Fragment: W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania dotyczące liczebności populacji z uwzględnieniem alternatywnych danych KRN pozyskanych przez analityków Agencji dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2015-2019 (rozdział 3.3., tabela 5. niniejszej AWA) odpowiadających danym KRN wykorzystanych do oszacowań populacyjnych w wariancie prawdopodobnym analizy Wnioskodawcy. Dodatkowo przedstawiono wpływ alternatywnych oszacowań populacyjnych na wyniki AWB z perspektywy NFZ w wariancie z uwzględnieniem RSS.</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>[REDACTED]</p> <p>Ponadto w ramach niniejszej AWA wskazano: „w celu oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.”.</p>

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

3. Część III - Uwagi do analiz wnioskodawcy

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

c. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkowało nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku

danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.);

- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
- 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.);
- 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
- 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
- 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
- 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.