

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-37/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi

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 AOTMiT².

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

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:
WIKTOR JANICKI

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

AOTMiT-OT-4351-37/2015

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

~~☐ 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 pożyciu⁵:

☐ 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/Pon uzno za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą 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 świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.


Roche Polska Sp. z o.o.

Data składania i podpis osoby składającej DK1


Wiktor Janicki
Członek Zarządu

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.3, str. 37	<p>Komentarz AOTMiT:</p> <p>Dostępne dowody naukowe są niskiej jakości (brak badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną) ponadto tylko w jednym z badań (ERIVANCE) i tylko dla jednej populacji (dmBCC) oszacowano całkowite przeżycie pacjentów (mediana 33,4 m-ca), co mogło wynikać z krótkiego okresu obserwacji w pozostałych badaniach. Trudno jest odnieść się do tego wyniku ze względu na brak grupy kontrolnej oraz fakt, że dowody naukowe dotyczące komparatora - zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, to przegląd opisów przypadków, a przedstawione w nich dane są niepełne. Dodatkowo interwencje ujęte jako zindywidualizowane leczenie paliatywne są bardzo różnorodne, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności komparatora we wnioskowanych wskazaniach i uniemożliwia przeprowadzenie porównania z wismodegibem.</p> <p>Uwaga</p> <p>Rak podstawnokomórkowy w stadium zaawansowanym (aBCC) obejmuje zróżnicowane, rzadkie przypadki BCC, w których nastąpiła progresja nowotworu do postaci, w której leczenie, w przeciwieństwie do powszechnie spotykanych w praktyce raków mniej zaawansowanych, staje się szczególnie złożone (niestandardowe), a rokowanie - poważne, przy czym obecnie brak jest jednej, powszechnie uznawanej definicji tych stanów. Ograniczenia możliwości zastosowania skutecznego leczenia, związane z progresją BCC do postaci miejscowo zaawansowanej, mogą wynikać ze zróżnicowanych czynników, takich jak umiejscowienie, podtyp histologiczny, czy specyficzne dla indywidualnych pacjentów przeciwwskazania do zastosowania standardowych metod terapii.</p>  <p>W zaawansowanym stadium BCC rak ten charakteryzuje się znaczną wielkością (raki duże lub olbrzymie, o średnicy >5 cm), często przybiera formę rozległych nierównych i deformujących nacieków o charakterze owrzodzeń. Przypadki takie są szczególnie trudne w leczeniu, biorąc pod uwagę, iż większość z nich występuje w obrębie twarzy, zwłaszcza obszarze wysokiego ryzyka, obejmującej okolice powieki, nosa, ucha, policzka, warg, żuchwy, skroni oraz okolicy oczodołu, przedusznej i zausznej, czyli miejscach ekspozowanych. Ponadto okolica twarzy jest szczególnym miejscem, gdyż ze względu na bliskie umiejscowienie licznych, istotnych dla pełnienia podstawowych funkcji życiowych narządów zmysłu, zastosowanie skutecznych opcje leczenia staje się niemożliwe. Zaawansowany rak w okolicy oczodołu może naciekać i powodować utratę wzroku. Głęboka infiltracja tkanek, jaka ma miejsce np. w postaci <i>ulcus terebrans</i>, powoduje rozległe deformacje i okaleczenia, którym towarzyszą krwawienia z guza oraz wtórne infekcje. Konsekwencją infiltracji oczodołu jest utrata wzroku a nacieczenia mózgu – śmierć pacjenta.</p>

Wspominane wcześniej często występujące w zaawansowanych stadiach nowotworów zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi owrzodzenie nowotworowe może być związane z występowaniem:

- wycieku treści ropno-martwiczej i odoru – wskutek obecności tkanek martwiczych rozpadającej się zmiany nowotworowej, zakażonych szczepami beztlenowych i tlenowych drobnoustrojów; nadmierne namnażanie bakterii może prowadzić do klinicznego zakażenia rany i objawów, takich jak: zwiększone ucieplenie, zaczerwienienie, obrzęk, ból, obfity wyciek treści ropnej, odór; mogą również wystąpić objawy ogólnoustrojowe takie jak gorączka i ogólne osłabienie;
- krwawień i krwotoków - w wyniku aktywnego wzrostu komórek nowotworowych może następować gwałtowne namnażanie się patologicznych, delikatnych naczyń krwionośnych często odsłoniętych przez oddzielającą się martwicę; krwawienia o małym nasileniu, ale występujące często i trwające tygodnie lub miesiące mogą być przyczyną wystąpienia niedokrwistości;
- bólu - mechaniczne i zapalne uszkodzenie tkanek (obrzęk) i struktur obwodowego układu nerwowego wywołuje ból o zróżnicowanym charakterze i natężeniu; owrzodzenia nowotworowe powodują dolegliwości bólowe o zróżnicowanym charakterze – ból miejscowy tępy, rozpierający, niekiedy o cechach bólu neuropatycznego, uczucie swędzenia, pieczenia;
- niepełnosprawności - miejscowe i ogólnoustrojowe zmiany w znacznym stopniu ograniczają sprawność fizyczną chorego; obrzęk, ból, niekiedy ogromne rozmiary i ciężar guza, także lęk powodują, że chory nawet w dobrej kondycji fizycznej, staje się osobą uzależnioną od opieki innych; do istotnych czynników ryzyka wystąpienia i/lub nasilenia niepełnosprawności należą też niedokrwistość i stany septyczne.

Obraz kliniczny choroby (zobrazowany zdjęciami umieszczonymi powyżej) jednoznacznie wskazuje na istotne ryzyko poważnego obniżenia jakości życia w rzeczonej grupie chorych. Dane uzyskane z ankiet przeprowadzonych wśród pacjentów w ramach prac nad tworzeniem kwestionariusza do oceny jakości życia chorych z aBCC i zespołem nabłoniaków znamionowych, wskazują, iż chorzy z rozpoznaniem aBCC jako najbardziej dotkliwe aspekty własnej choroby wskazują: szpecący wygląd, wyizolowanie (odrzućenie) społeczne, spadek masy ciała (niedokrwistość) i utratę poczucia kontroli nad swoim ciałem, a także poczucie skazania na niepowodzenie, zmartwienie przyszłymi problemami ze zdrowiem oraz ograniczenia dotyczące aktywności i spożywania posiłków. W kwestionariuszu dotyczącym przeżywanego emocji pacjenci z aBCC często wskazywali na doświadczanie następujących stanów emocjonalnych: smutku (21%) i złości (21%) oraz wstydu i lęku (43%), u części chorych stwierdzono istotną klinicznie depresję, pociągająca za sobą konieczność leczenia farmakologicznego (stosowanie leków przeciwdepresyjnych (36%)), ponadto, u jednego na trzech chorych występowały obawy związane z przyszłym leczeniem (29%).

Dodatkowo większość chorych borykała się z trudnościami ekonomicznymi, spowodowanymi niekończącymi się kosztami kosztów zakupu środków opatrunkowych i preparatów antyseptycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe, zarzuty ze strony AOTMiT, iż włączone do analizy głównej badania kliniczne (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP) są niskiej jakości, gdyż brak jest badań z grupą kontrolną a wiarygodność danych po stronie komparatora jest obniżona (ze względu iż jedyne dostępne dane pochodzą z opisów przypadków) świadczy przede wszystkim o braku zrozumienia kontekstu klinicznego. Prawdą jest, iż zgodnie z hierarchią wiarygodności EBM, wnioski z prospektywnego badania bez grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej w tym konkretnym przypadku taki schemat badania jest jedynym możliwym do wprowadzenia.

1. Należy przecież zaznaczyć, iż przeprowadzenie badania z grupą kontrolną, jest w praktycznie niemożliwe, przede wszystkim ze względu na: istotną heterogeniczność populacji włączonej do badania a co za tym idzie brak jednej alternatywnej opcji leczenia w tej heterogennej grupie chorych. Obecnie praktyka kliniczna w tej grupie chorych, jest składowa różnych opcji terapeutycznych, a decyzje co do wyboru której z nich podejmowane są indywidualnie. Istotne jest również, iż właściwość wyboru „indywidualizowanego leczenia paliatywnego”⁶ jako alternatywnej opcji terapeutycznej została przyjęta przez analityków AOTMiT.
2. Ponadto, jak napisano powyżej częstość występowania tego raka w stadium zaawansowanym (aBCC) jest niezwykle rzadka, co w przypadku chęci zaprojektowania badania z grupą kontrolną, wiązałoby się z istotnym wydłużeniem czasu rekrutacji chorych do badania.
3. Z kolei przeprowadzenie badania, z grupą kontrolną stanowiącą jedynie PLC byłoby wysoce nieetyczne.

⁶ obejmujące stosowanie (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach) zróżnicowanych interwencji bez założenia wyleczenia, w tym leczenia ran, uśmierzenia bólu, opieki psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Należy również podkreślić, iż taki charakter badania został zaakceptowany przez urzędy do spraw rejestracji leków, w tym europejski (EMA) [2], amerykański (FDA) [3] i australijski (TGA) [4], które dokonały rejestracji wismodegibu na podstawie badań bez grupy kontrolnej, argumentując tę decyzję, niewielką liczbą chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia oraz brakiem alternatywnej terapii o uznanej skuteczności, która mogłaby zostać zastosowana w grupie kontrolnej „*Obviously, a long-term placebo-controlled trial without cross-over would have provided the ideal data set for a benefit (and risk) assessment in patients with metastatic BCC. Also in the locally advanced setting such a study would be informative, not only about the benefit of therapy in terms of tumour response and duration of response, it would also make possible an assessment of benefit in terms of time to progression and delay in progression until disfiguring lesions. However the difficulties to perform comparative trials in this very limited population are acknowledged and the proposed clinical trial design appears justified*” [2]

Zdecydowana większość ekspertów klinicznych również wskazuje, iż badania typu *single arm* stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych w tym szczególnym przypadku, co wynika z „rzadkości tej sytuacji klinicznej i braku aktywnego komparatora – przeprowadzenie badania z placebo nie jest możliwe ze względów etycznych) (Rogala, Rutkowski) [1].

Biorąc pod uwagę powyższe, niewielka liczebność grupy w badaniu nie jest ograniczeniem, jest faktem, z którym trzeba się pogodzić, gdyż z taką niewielką liczebnie a zarazem niejednorodną populacją mamy tutaj do czynienia.

Komentarz AOTMiT

Wyniki jednoramiennych badań klinicznych (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP) sugerują, że wismodegib może wykazywać się pewną skutecznością pod względem uzyskania odpowiedzi na leczenie wskaźnik ORR dla populacji laBCC wyniósł od 43% do 67%, dla populacji dmBCC od 30% do 49% w zależności od badania i tego, czy był oceniany przez badaczy czy przez niezależny panel ekspertów. Z tym że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) w populacji laBCC wynosił od 11% do 34%, a w populacji dmBCC większość pacjentów nie osiągnęła CR (CR od 0% do 7% pacjentów). Ponadto odpowiedź na leczenie jest surrogatowym punktem końcowym. Nie przedstawiono dowodów, aby przekładał się na przeżycie całkowite pacjentów.

Uwaga

Biorąc pod uwagę, iż w przypadku zaawansowanego stadium nowotworu wystąpienie spontanicznej remisji choroby w stanie pozbawionym leczenia jest niemożliwe, wskazywanie, iż „*wismodegib może wykazywać się pewną skutecznością pod względem uzyskania odpowiedzi na leczenie*” jest nie do przyjęcia. Ze względu na niskie prawdopodobieństwo spontanicznego ustąpienia zmiany o charakterze miejscowo zaawansowanym lub przerzutu można z dużą pewnością wnioskować, że notowane w badaniach zmiany rozmiaru guza są efektem zastosowania wismodegibu - zastosowany schemat badawczy jest, więc wystarczający do adekwatnej oceny efektywności leku w analizowanej populacji pacjentów [2]. Zagraniczne Agencje HAS, CADTH oraz NCPE oceniające zasadność finansowania Erivedge®, wskazały, iż argumentami za refundacją wismodegibu były m.in. bardzo wysoka korzyść kliniczna w postaci wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie oraz istotne *unmet need* – czyli brak innej skutecznej opcji terapeutycznej w tej grupie chorych.

Komentarz AOTMiT:

„*Ponadto odpowiedź na leczenie jest suragatowym punktem końcowym. Nie przedstawiono dowodów, aby przekładał się na przeżycie całkowite pacjentów.*”

Uwaga

Zarówno urzędy do spraw rejestracji leków, w tym europejski (EMA) [2] i amerykański (FDA) [3], jak również sami eksperci kliniczni wskazali, iż wybór punktów końcowych ocenianych w badaniach dla wismodegibu jest poprawny. Europejska Agencja Leków [2] uznała, iż z uwagi na bardzo rzadkie występowanie rozpatrywanego stanu chorobowego oraz biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, że zmniejszenie rozmiaru guza, ocenione, jako odpowiedź całkowita lub częściowa, jest klinicznie istotnym punktem końcowym w rozpatrywanej populacji chorych, tj. mBCC i laBCC, w którym wyczerpano opcje leczenia chirurgicznego i radioterapii lub metody te są przeciwwskazane.

Despite the non-randomised design of the pivotal trial, the antitumor activity in terms of tumour shrinkage (ORR) observed in the pivotal trial can reasonably be attributed to wismodegib in view of the natural history of the disease, without the need for a parallel control. In case of locally advanced disease and symptomatic metastatic diseases, tumour shrinkage as measured by objective partial or complete response is considered to be of clinical relevance. Historical comparisons cannot be reliable to interpret survival data. Thus, the chosen endpoint appears justified [2]

Warto jeszcze raz przypomnieć, iż BCC jest nowotworem o niskiej śmiertelności (w stadiach mniej zaawansowanych), a postać zaawansowana tej choroby wiąże się z występowaniem rozległych często

	<p>wrządzających zmian, które w przeważającej większości pojawiają się w obrębie głowy i szyi stanowiąc istotny defekt kosmetyczny, wpływający znacząco na pogorszenie jakości życia chorych, dlatego też celem leczenia jest przede wszystkim istotne zmniejszenie rozmiaru/owrzodzenia guza.</p> <p>Podobną opinię wyrazili eksperci kliniczni, którzy zapytani o wyniki i jakość/ograniczenia badań dla wismodegibu wskazali, iż wyniki przytoczonych dla wismodegibu badań są <u>istotne kliniczne</u> (Rogala, Rutkowski, Maj) [1].</p>
<p>Rozdział 5.3, Tabela 32, str. 45.</p>	<p>Komentarze AOTMiT dotyczący wykazania skuteczności w oparciu o przegląd systematyczny:</p> <p>Komentarz 1. AOTMiT: „<i>Brak badań z grupą kontrolną oceniających skuteczność wismodegibu, zarówno w laBCC jak i dmBCC.</i>”</p> <p>Uwaga: Analizę ekonomiczną przeprowadzono wykorzystując wyniki analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo wismodegibu oraz technologii opcjonalnej (indywidualizowane leczenie paliatywne); analiza kliniczna została przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego. W analizie ekonomicznej uwzględniono dodatkowo dane nie włączone do analizy klinicznej, co pozwoliło na przeprowadzenie pełnego modelowania przebiegu życia chorego (uwagi dotyczące uwzględnienia w analizie ekonomicznej publikacji nie opisanych w analizie klinicznej przedstawiono poniżej, w komentarzu 2.) W związku z powyższym należy uznać, że skuteczność wismodegibu w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny. Brak badań z grupą kontrolną należy uznać za ograniczenie, jednak należy również podkreślić, że analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o możliwie najwiarygodniejsze opublikowane dowody naukowe.</p> <p>Komentarz 2. AOTMiT: „<i>Dane dotyczące skuteczności komparatora w laBCC zaczerpnięto z abstraktu konferencyjnego ISPOR Mikudina 2014 przedstawiającego wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów – nie zostało ono uwzględnione w analizie klinicznej.</i>”</p> <p>Uwaga: Przegląd systematyczny został przeprowadzony w oparciu o ściśle określone kryteria włączenia i wyłączenia publikacji przedstawiających wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wyłączenia przedstawiono w analizie klinicznej (rozdział 4.3, str. 13-18 analizy klinicznej). Zgodnie z kryteriami włączenia, do analizy klinicznej włączano jedynie publikacje dostępne w formie pełnych tekstów, co pozwoliło na szczegółową analizę metodyki przeprowadzonych badań. W związku z przyjętymi kryteriami włączenia i wyłączenia do analizy klinicznej, nie włączano publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów. W analizie ekonomicznej uwzględniono publikację Mikudina 2014 dostępną w formie abstraktu. Publikacja Mikudina 2014 dostarczyła dodatkowe dane dotyczące skuteczności, co pozwoliło na przeprowadzenie wiarygodniejszego modelowania przebiegu życia chorego w porównaniu z modelowaniem opartym jedynie na danych przedstawionych w analizie klinicznej. W ramach analizy klinicznej przedstawione zostały wyniki z publikacji włączonych zgodnie z kryteriami włączenia, aby dostarczyć dowody naukowe o możliwie najwyższej jakości/wiarygodności. Należy podkreślić, że nie jest wymagane (przez Wymagania minimalne oraz Wytyczne AOTMiT) aby analiza kliniczna przedstawiała wyniki w zakresie wszystkich możliwych punktów końcowych, typów badań oraz form publikacji (publikacje pełnotekstowe, abstrakty, postery konferencyjne lub inne). Z drugiej strony, w analizie ekonomicznej wymagane jest przeprowadzenie możliwie najbardziej wiarygodnego modelowania przebiegu życia chorego, co czasem stwarza konieczność wykorzystania danych o niższej (w porównaniu z kryteriami włączenia do analizy klinicznej) jakości dowodów naukowych, co nie oznacza, że dane wykorzystane w analizie ekonomicznej nie są wiarygodne.</p> <p>Komentarz 3. AOTMiT: „<i>Dla komparatora w dmBCC wykorzystano dane z populacji nieidentycznej z populacją uwzględnioną w AKL*.</i>”</p> <p>*W AKL uwzględniono 19 pacjentów z badania McCusker 2014, podczas gdy w AE tylko 13. Wyłączono pacjentów o przeżyciu krótszym niż 3 miesiące oraz dołączono 3 pacjentów, dla których nie było informacji czy byli leczeni chirurgicznie/radioterapią.</p> <p>Uwaga: Do analizy klinicznej włączono wyniki opisane dla 19 chorych z dmBCC (na podstawie następujących kryteriów włączenia: rozpoznanie dmBCC oraz zastosowanie indywidualizowanego leczenia paliatywnego, przy czym nie zastosowano chirurgii ani radioterapii) spośród 100 przypadków mBCC opisanych w publikacji McCusker 2014. W tym 6 pacjentów, u których zastosowano chemioterapię, u większości opartą na</p>

	<p>pochodnej platyny oraz 13 pacjentów, u których zastosowano wyłącznie leczenie wspomagające (brak aktywnego leczenia). W analizie ekonomicznej spośród wyżej wymienionych pacjentów uwzględniono jedynie chorych, dla których okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące. Postąpiono tak z uwagi na kryterium wykluczenia określonym w badaniu ERIVANCE (badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo wismodegibu), dotyczącym oczekiwanej długości życia <12 tygodni. Powyższe założenie zapewniło, że w modelu charakterystyki wyjściowe pacjentów leczonych wismodegibem oraz technologią opcjonalną, były do siebie zbliżone w stopniu większym niż miałyby to miejsce gdyby w analizie ekonomicznej uwzględnić wyniki publikacji McCusker 2014 dla populacji 19 pacjentów (tj. dla populacji pacjentów uwzględniających pacjentów z oczekiwaną długością życia krótszą niż 12 tygodni). Należy również zauważyć, że nie uwzględnienie pacjentów z publikacji McCusker 2014, dla których czas przeżycia nie przekraczał 3 miesięcy, jest założeniem korzystnym dla technologii opcjonalnej, gdyż zwiększa przeżycie całkowite w grupie leczonych pacjentów (uwzględnienie pacjentów z czasem przeżycia krótszym niż 3 miesiące spowodowałoby zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu w trackie pierwszych trzech miesięcy leczenia z zastosowaniem technologii opcjonalnej).</p>
<p>Rozdział 5.3, Tabela 32, str. 45-46. oraz Rozdział 5.3.1, pkt 5), str. 47.</p>	<p>Komentarz AOTMiT dotyczący przyjęcia właściwego horyzontu czasowego:</p> <p><i>„Biorąc pod uwagę znacznie krótszy horyzont czasowy uwzględnionych w AKL badań, stosunkowa krótki oczekiwany czas przeżycia oraz niepewność wyników klinicznych należałoby rozważyć zastosowanie w modelu horyzontu czasowego krótszego niż dożywatni – został przedstawiony w analizie wrażliwości.”</i></p> <p>(Rozdział 5.3.1, pkt 5, str. 47)</p> <p>5) W analizie uwzględniono dożywatni horyzont czasowy, tj. 37 lat dla pacjentów z laBCC oraz 25 lat dla pacjentów z dmBCC. Wykorzystanie dożywatniego horyzontu czasowego jest zazwyczaj podejściem właściwym dla analiz CUA, natomiast może być ograniczeniem w przypadku, gdy nie ma przekonujących dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii. Horyzont czasowy uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy badania Erivedge wynosi 4 lata, a przedstawiony model szacuje znaczący wzrost QALY aż do ok. 30 roku horyzontu czasowego. Zestawienie zmiany inkrementalnych wyników kosztów i efektów wraz ze zmianą horyzontu czasowego dla pacjentów z laBCC klarownie przedstawiają poniższe wykresy.</p> <p>(...)</p> <p>Możliwe jest, że efekt zdrowotny wismodegibu utrzymuje się wiele lat po zakończeniu terapii (na co wskazują krzywe przeżycia przedstawione w rozdziale 5.1.2 AWA), ale należy pamiętać, że takie założenie bazuje na wynikach klinicznych badań o ograniczonej wiarygodności i nie jest pewne, czy odpowiadać będzie rzeczywistej skuteczności wismodegibu. W kanadyjskiej rekomendacji pCODR 2014 <i>economic</i> wskazano, że właściwym horyzontem czasowym analizy byłby horyzont 10-letni. Jako uzasadnienie napisano, że mimo iż oczekiwane przeżycie pacjentów z laBCC może być dłuższe, to po 10 latach jedynie 0,2% pacjentów znajduje się w stanie „brak progresji”. Dlatego nie należy po tym czasie oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego wismodegibu. Wyjaśnienie to nie jest w pełni zasadne, gdyż nawet pacjenci w stanie <i>progresja</i> mogą generować dodatkowy efekt zdrowotny spowodowany stosowaniem wismodegibu, aczkolwiek w rozdziale <i>Obliczenia własne Agencji</i>, AWA w jednym z wariantów analizy wrażliwości przedstawiono wyniki obliczone dla 10-letniego horyzontu czasowego.</p> <p>Uwaga:</p> <p>Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu) horyzont czasowy określa „<i>perspektywę czasową, w której szacowane są wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami</i>”. Dożywatni horyzont czasowy uwzględniony w analizie ekonomicznej zagwarantował oszacowanie wszystkich istotnych wyników zdrowotnych i wydatków, umożliwiając odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pomiędzy wynikami zdrowotnymi i wydatkami. W związku z powyższych przyjęć w analizie ekonomicznej horyzontu krótszego niż dożywatni należałoby uznać za niespełnienie Wymagań minimalnych. Wobec powyższego ewentualne obliczenia uwzględniające krótsze (niż dożywatni) horyzonty czasowe, mają charakter orientacyjny i należy je przedstawiać w analizie wrażliwości.</p> <p>W Analizie weryfikacyjnej również zwrócono uwagę na fakt, że horyzont 10-letni jest horyzontem zbyt krótkim, nie pozwalającym uwzględnić dodatkowych efektów zdrowotnych spowodowanych stosowaniem wismodegibu (paten cytata zamieszczono powyżej w treści Komentarza AOTMiT).</p> <p>W Analizie weryfikacyjnej przedstawiono oszacowania własne AOTMiT dla horyzontu 10-letniego. W modelach dołączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu</p>

	<p>lecniczego Opdivo®, horyzont 10-letni nie byłby zgodny z Wymaganiami minimalnymi. W populacji chorych z IaBCC (miejscowo zaawansowany rak podstawnomórkowy, ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>) odsetek pacjentów, którzy dożyli do 10. roku wyniósł 50% dla wismodegibu oraz 18% dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, natomiast odsetek pacjentów z dmBCC (objawowy rak podstawnomórkowy, ang. <i>basal cell carcinoma</i>, z przerzutami odległymi ang. <i>distant metastases</i>), którzy dożyli do 10. roku wyniósł 9% dla wismodegibu oraz 1% dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego. Znaczny odsetek pacjentów przeżywających 10 lat nie pozwala na oszacowanie istotnych różnic w kosztach i wynikach zdrowotnych, w związku z czym należy uznać, że horyzont 10-letni nie jest odpowiedni.</p>																																													
<p>Rozdział 5.3.1, pkt 1) str. 46.</p>	<p>Komentarz AOTMiT</p> <p>1) Wykorzystaną w analizie techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów, która właściwa jest dla oceny technologii medycznych charakteryzujących się wyższą skutecznością. Przyjęta technika analityczna wydaje się być zasadna, aczkolwiek należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność przesłanek wskazujących na wyższość wismodegibu nad komparatorem (brak bezpośredniego porównania, niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego).</p> <p>Uwaga: Przyjęta technika analityczna, tj. przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, jest techniką analityczną w pełni zgodną i w pierwszej kolejności rekomendowaną do zastosowania z Wymaganiami minimalnymi. W analizie ekonomicznej przeprowadzono dodatkowo analizę efektywności kosztów. W związku z faktem, że w analizie klinicznej nie stwierdzono braku różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie pomiędzy wismodegibem i zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, nie było zasadne przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji-kosztów. Brak badań bezpośrednio porównujących wismodegib i zindywidualizowane leczenie paliatywne jest ograniczeniem, jednak należy podkreślić, że w analizie ekonomicznej wykorzystano najbardziej wiarygodne dostępne dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wismodegibu oraz technologii opcjonalnej.</p>																																													
<p>Rozdział 5.3.4, str. 50.</p>	<p>Obliczenia własne AOTMiT przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości</p> <p><u>Wariant 2:</u> Przyjęcie identycznej wartości użyteczności stanów „brak progresji” i „progresja” (0,69 w IaBCC i 0,71 w dmBCC). Podejście takie niweluje błąd strukturalny modelu, w którym stanem wyjściowym pacjentów leczonych wismodegibem jest stan „brak progresji”, który od razu przypisuje wismodegibowi wyższą użyteczność.</p> <p><u>Wariant 3:</u> Przyjęcie krótszego, 10-letniego, horyzontu czasowego. Zasadność testowania krótszego horyzontu czasowego wyjaśniono w AWA, rozdział 5.3.1, pkt 5.</p> <p>Powyższe warianty analizy wrażliwości analityków AOTMiT testowano oddzielnie (analiza jednokierunkowa) oraz łącznie. Wyniki (wartości ICUR) przedstawiono z perspektywy wspólnej.</p> <p>Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości wg analityków AOTMiT.</p> <table border="1" data-bbox="352 1400 1385 1648"> <thead> <tr> <th></th> <th>Subpopulacja</th> <th>LYG</th> <th>QALYG</th> <th>ICUR [zł/QALY] z RSS</th> <th>ICUR [zł/QALY] bez RSS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wariant 1</td> <td>dmBCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>327 902</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wariant 2</td> <td>dmBCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>208 562</td> </tr> <tr> <td>IaBCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>149 700</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wariant 3</td> <td>dmBCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>212 431</td> </tr> <tr> <td>IaBCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>256 408</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wszystkie zmiany łącznie</td> <td>dmBCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>491 863</td> </tr> <tr> <td>IaBCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>307 907</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uwaga: Agencja przeprowadziła własną analizę wrażliwości przyjmując same skrajne wartości parametrów. Założenia poczynione przez AOTMiT w ramach obliczeń własnych nie są założeniami poprawnymi z uwagi na:</p> <p>1. W wariacie 2. obliczeń własnych AOTMiT przyjęto identyczne użyteczności w stanach „brak progresji” i „progresja”, niwelując w ten sposób różnice w wyjściowych stanach modelu dla wismodegibu oraz technologii opcjonalnej. Jednak należy zauważyć, że użyteczności dla stanów zdrowia ujętych w modelu są znacząco różne dla stanów „bez progresji” oraz „progresja”, w związku z czym przyjęcie takich samych użyteczności wydaje się być zbyt dużym uproszczeniem, nie pozwalającym na wiarygodne oszacowanie różnicy w wynikach zdrowotnych. W związku z powyższym należy uznać, że założenie poczynione przez AOTMiT nie jest założeniem poprawnym.</p>		Subpopulacja	LYG	QALYG	ICUR [zł/QALY] z RSS	ICUR [zł/QALY] bez RSS	Wariant 1	dmBCC				327 902	Wariant 2	dmBCC				208 562	IaBCC				149 700	Wariant 3	dmBCC				212 431	IaBCC				256 408	Wszystkie zmiany łącznie	dmBCC				491 863	IaBCC				307 907
	Subpopulacja	LYG	QALYG	ICUR [zł/QALY] z RSS	ICUR [zł/QALY] bez RSS																																									
Wariant 1	dmBCC				327 902																																									
Wariant 2	dmBCC				208 562																																									
	IaBCC				149 700																																									
Wariant 3	dmBCC				212 431																																									
	IaBCC				256 408																																									
Wszystkie zmiany łącznie	dmBCC				491 863																																									
	IaBCC				307 907																																									

	<p>W ramach uwag do Analizy weryfikacyjnej, autorzy analizy ekonomicznej skorygowali powyższe założenie AOTMiT, co uczyniło modelowanie bardziej wiarygodnym (zobacz Poprawka 2. opisana w dalszej części niniejszej uwagi).</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. W wariantcie 3. obliczeń własnych AOTMiT przyjęto 10-letni horyzont. Jak to przedstawiono w jednej z wcześniejszych uwag (uwaga dotycząca skrócenia dożywotnego horyzontu czasowego do okresu 10-letniego), znaczny odsetek pacjentów przeżywających co najmniej 10 lat nie pozwala na oszacowanie istotnych różnic w kosztach i wynikach zdrowotnych, w związku z czym należy uznać, że horyzont 10-letni nie jest odpowiedni. W związku z powyższym należy uznać, że obliczenia własne AOTMiT przeprowadzone dla horyzontu 10-letniego nie są zgodne z Wymaganiami minimalnymi. 3. Dodatkowo, w obliczeniach własnych AOTMiT przyjęto, że dla wismodegibu prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów bez progresji będzie takie jak u pacjentów po progresji. Jednak rzeczne założenie jest niepoprawne w tym sensie, że zaniża przeżycie w stanie „brak progresji”, co wynika z postępującego charakteru choroby – należy oczekiwać, że zdecydowanie więcej pacjentów umiera po wystąpieniu u nich progresji niż w stanie „brak progresji”, gdyż wystąpienie progresji wiąże się z pogorszeniem stanu pacjenta. Bardziej wiarygodne byłoby zatem założenie, że w stanie „brak progresji” śmiertelność będzie utrzymywać się na poziomie śmiertelności z populacji ogólnej (tak jak to miało miejsce w modelu pierwotnym, załączonym do wniosku o objęcie refundacją wismodegibu), natomiast skorygować należałoby prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów w stanie „progresja”. 4. W ramach uwag do Analizy weryfikacyjnej, autorzy analizy ekonomicznej skorygowali powyższe założenie AOTMiT, co uczyniło modelowanie bardziej wiarygodnym (zobacz Poprawka 1. opisana w dalszej części niniejszej uwagi). 5. W ramach obliczeń własnych AOTMiT, przedstawiono wariant uwzględniający wszystkie zmiany łącznie (Tabela 34, na str. 50 Analizy weryfikacyjnej). Jak wykazano powyżej, poszczególne zmiany nie są zmianami poprawnymi, w związku z czym wariant uwzględniający wszystkie zmiany łącznie również nie jest wariantem poprawnym, a obliczenia w tym wariantcie nie są poprawne.
<p>Rozdział 5.3.1, pkt 3) i 4) str. 47. oraz Rozdział 5.3.2. str. 48 (akapit 4.)</p>	<p>Komentarz AOTMiT dotyczący nieuwzględnienia w analizie ekonomicznej spadku użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych oraz zastrzeżeń dotyczących kosztów leczenia działań niepożądanych. (rozdział 5.3.1)</p> <p>3) W modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych. choć badanie Erivance wskazuje, że 100% pacjentów przyjmujących wismodegib doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25% ciężkich zdarzeń niepożądanych (Sekulic 2012). Podejście takie zawyża efekt zdrowotny ocenianego leku.</p> <p>(rozdział 5.3.2)</p> <p>Pewne zastrzeżenia wzbudzają też brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem wismodegibu – badanie Erivance wskazuje, że wszyscy pacjenci otrzymujący lek Erivedge doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25% z nich – ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Uwaga:</p> <p>W ramach technologii opcjonalnej (zindywidualizowane leczenie paliatywne) dopuszczalne jest stosowanie m.in. chemioterapii, z którą mogą wiązać się poważne działania niepożądane. W analizie ekonomicznej należałoby uwzględnić obniżenie użyteczności zarówno przy stosowaniu wismodegibu jak i zindywidualizowanego leczenia paliatywnego. W związku z brakiem szczegółowych danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, w analizie ekonomicznej odstąpiono od uwzględnienia wpływu występowania zdarzeń niepożądanych na jakość życia. Uwzględnienie wpływu występowania zdarzeń niepożądanych na jakość życia jedynie przy zastosowaniu wismodegibu mogłoby zbyt znacząco faworyzować technologię opcjonalną.</p> <p>Z drugiej strony w analizie ekonomicznej uwzględniono koszty leczenia najczęstszych i najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych, jako zdarzeń niepożądanych generujących najwyższe koszty. W związku z brakiem szczegółowych danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, należy uznać, że uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych jedynie w trakcie stosowania wismodegibu, może być założeniem konserwatywnym (tj. założeniem na niekorzyść wismodegibu, zawyżającym koszty po stronie wismodegibu; trudno jednak stwierdzić jednoznacznie czy jest to założenie konserwatywne, gdyż brak jest szczegółowych danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego).</p>

<p>Rozdział 5.3.3. str. 49 (walidacja konwergencji) oraz rozdział 5.4 akapit 4. (ostatni), str. 51</p>	<p>Komentarz AOTMiT dotyczący różnic w inkrementalnych wynikach zdrowotnych pomiędzy analizą ekonomiczną oraz informacjami podanymi w rekomendacjach zagranicznych. (rozdział 5.3.3)</p> <p>W trakcie wyszukiwania rekomendacji odnaleziono kanadyjską rekomendację <i>pCODR 2014 economic</i> (styczeń 2014), w której wskazano, że zgodnie z przedłożoną przez firmę Hoffman-LA Roche analizą ekonomiczną, w której porównano wismodegib z BSC, dodatkowy efekt kliniczny wismodegibu waha się w zakresie od 0,403 do 0,679 QALY dla pacjentów z laBCC oraz od 0,729 do 0,773 QALY dla pacjentów z dmBCC. Liczby te znacznie odbiegają od obliczonych w modelu wnioskodawcy.</p> <p>Przedstawione tam oszacowania Economic Guidance Panel wskazują na jeszcze niższą wartość dodatkowego efektu zdrowotnego.</p> <p>W opublikowanej w styczniu 2014 r. irlandzkiej rekomendacji <i>NCPE 2014</i> nie podano obliczonej w analizie wartości dodatkowego efektu zdrowotnego, ale biorąc pod uwagę przedstawioną tam wysoką wartość ICUR (556 657 €/QALY w laBCC i 240 902 €/QALY w dmBCC), nawet przy założeniu wnioskowanej tam wyższej niż w Polsce ceny leku Envedge można przypuszczać, że wartość QALYG była znacznie niższa niż wskazana w analizie wnioskodawcy.</p> <p>Z uwagi na brak dostępności cytowanej analizy ekonomicznej analitykom Agencji nie udało się wyjaśnić z czego wynikają rozbieżności pomiędzy tymi wynikami, a wynikami analizy wnioskodawcy. Powodami zaistniałych rozbieżności mogą być błędy strukturalne modelu (np. zawyżone przeżycie pacjentów w stanie „brak progresji” w ramieniu interwencji) lub wykorzystanie alternatywnych danych klinicznych dla komparatora (abstrakt <i>Mikudina 2014</i>, z którego zaczerpnięto wyniki dla komparatora w laBCC pochodzi z listopada 2014, tzn. opublikowany został po wydaniu powyższych rekomendacji). W rozdziale <i>Obliczenia własne Agencji</i> przeprowadzono obliczenia, których wyniki wskazują na niższą wartość QALY, tj. bliższą wskazanej w rekomendacji.</p> <p>(rozdział 5.4)</p> <p>Pomimo przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji oceniających efektywność kosztową stosowania wismodegibu w rozpatrywanej jednostce chorobowej. W kanadyjskiej rekomendacji <i>pCODR 2014 economic</i> przytoczono wyniki analizy ekonomicznej złożonej przez <i>Hoffmann-La Roche Ltd</i>, wskazujące na znacznie niższy dodatkowy efekt inkrementalny: 0,403-0,679 QALY dla pacjentów z laBCC oraz 0,729-0,773 QALY dla pacjentów z dmBCC. Również wysoka wartość ICUR wskazana w irlandzkiej rekomendacji <i>NCPE 2014</i> (556 657 €/QALY w laBCC i 240 902 €/QALY w dmBCC) może wskazywać na niższą wartość dodatkowego efektu zdrowotnego wismodegibu. Brak dostępu do cytowanych w rekomendacjach analiz ekonomicznych uniemożliwia określenie przyczyn rozbieżności wyników zdrowotnych pomiędzy tymi analizami a analizą wnioskodawcy.</p> <p>Uwaga: W Analizie weryfikacyjnej (AWA) podano informację, że w odnalezionych zagranicznych rekomendacjach dotyczących wismodegibu, inkrementalna liczba lat życia skorygowanych o jakość była mniejsza w porównaniu z wynikami analizy ekonomicznej, będącej przedmiotem oceny przez AOTMiT. W AWA stwierdzono, że – w związku z brakiem dostępu do pełnych tekstów analiz ekonomicznych ocenianych w rekomendacjach zagranicznych – nie było możliwe zidentyfikowanie różnic w założeniach modelowania, generujących rzeczne różnice.</p> <p>Różnice mogły wynikać m.in. z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykorzystania różnych danych dotyczących skuteczności (w czasie wydawania rekomendacji mogły jeszcze nie być opublikowane prace Mikudina 2014 oraz McCusker 2014), - różnic w wysokościach stóp dyskontowych, - różnic w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu, - różnic w użytecznościach stanów zdrowia; - innych założeń. <p>W związku z powyższym nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków z porównania wyników analizy ekonomicznej ocenianej przez AOTMiT z informacjami podanymi w rekomendacjach cytowanych w AWA.</p> <p>W AWA przedstawiono opisy rekomendacje dotyczące finansowania wismodegibu (Tabela 44, str. 61-62 AWA).</p> <p>W uzasadnieniach rekomendacji pozytywnych zwrócono uwagę na korzyści kliniczne wynikające ze stosowania wismodegibu oraz brak skutecznej technologii opcjonalnej.</p> <p>Wprowadzenie leczenia wismodegibem zapewnia dostęp do skutecznej terapii u pacjentów, u których nie było dotychczas skutecznej opcji terapeutycznej (<i>unmet medical need</i>)^{HAS, G-BA/IQWiG, CADTH/pCODR}.</p> <p>W rekomendacji kanadyjskiej (CADTH) uwadze o korzyściach wynikających ze stosowania wismodegibu towarzyszyło zalecenie obniżenia ceny do poziomu efektywności kosztowej. W rekomendacjach negatywnych zwrócono uwagę na brak efektywności kosztów (np. w rekomendacji kanadyjskiej^{CADTH} uwadze o korzyściach wynikających ze stosowania wismodegibu towarzyszyło zalecenie obniżenia ceny do poziomu efektywności kosztowej). Należy podkreślić, że w Polsce, Wnioskodawca proponuje instrument podziału ryzyka pozwalający na obniżenie wydatków płatnika publicznego.</p>
--	---

	<p>Rekomendacje:</p> <p>HAS: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/erivedge_ct13179_def.pdf</p> <p>G-BA/IQWiG: https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/vismodegib-in-basal-cell-carcinoma-added-benefit-not-proven_3763.html</p> <p>CADTH/pCODR: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erivedge-bcc-fn-rec.pdf</p>
<p>Rozdział 5.3.4. str. 50.</p>	<p>Komentarz AOTMiT dotyczący przeprowadzenia przez AOTMiT obliczeń w ramach Wariantu 1. uwzględniającego wyniki z publikacji Mikudina 2014 (populacja laBCC) w populacji dmBCC.</p> <p>(rozdział 5.3.4)</p> <p><u>Wariant 1:</u> Uwzględnienie mediany przeżycia pacjentów z dmBCC (23 miesiące) na podstawie publikacji <i>Mikudina 2014</i>. Publikacja ta przedstawia wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów, ale ponieważ w analizie wnioskodawcy została wykorzystana do oszacowania przeżycia pacjentów z laBCC uznano, że zasadne jest wykorzystanie jej również w subpopulacji pacjentów z dmBCC.</p> <p>Uwaga.</p> <p>W analizie ekonomicznej dla populacji dmBCC wykorzystano wyniki z publikacji McCusker 2014. Publikacja McCusker 2014 przedstawiała przegląd wyników dotyczących przeżycia u chorych z dmBCC. Dla populacji laBCC odnaleziono jedynie publikację Mikudina 2014, dostępną w formie abstraktu. Publikacja Mikudina 2014 szacowała wyniki dotyczące przeżycia u chorych z laBCC i dmBCC. W związku z faktem, że dla populacji z dmBCC dostępne były wyniki przedstawione w pełnotekstowej publikacji (McCusker 2014), zdecydowano o wykorzystaniu danych z publikacji McCusker 2014. Natomiast brakujące dane (dla populacji z laBCC) przyjęto z publikacji Mikudina 2014.</p>
<p>Komentarz 1. Rozdział 6.1.2 str. 53</p> <p>Komentarz 2. Rozdział 6.3 str. 55 tabela 37</p> <p>Komentarz 3. Rozdział 6.3 str. 57</p>	<p>Komentarz AOTMiT 1.:</p> <p><i>Komentarz analityków Agencji: Sposób obliczenia kosztów, które zostały wykorzystane w BIA nie jest w pełni klarowny. W rozdziale 6.3.3 przeprowadzono obliczenia własne Agencji, które – podobnie jak BIA wnioskodawcy - bazują na wynikach kosztowych obliczonych w AE wnioskodawcy.</i></p> <p>Komentarz AOTMiT 2.:</p> <p>Zastrzeżeniem analityków Agencji dotyczącym kalkulatora, w którym obliczono wyniki BIA jest specyficzna konstrukcja modelu, uniemożliwiająca przetestowanie alternatywnych parametrów kosztowych (np. ceny wismodegibu) bez odwołania do modelu analizy ekonomicznej. Ponadto, z uwagi na konstrukcję modelu utrudnione jest również wykorzystanie alternatywnych danych populacyjnych. Z tego względu w rozdziale 6.3.3 przedstawiono własne oszacowania wpływu na budżet NFZ, liczone <i>de novo</i>.</p> <p>Komentarz AOTMiT 3.:</p> <p>Sposób przeprowadzenia obliczeń w przedstawionym przez wnioskodawcę modelu utrudnia wykorzystanie alternatywnych danych populacyjnych i weryfikację poprawności jego konstrukcji. W ramach weryfikacji przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono obliczenia własne, w których wykorzystano obliczone w analizie ekonomicznej inkrementalne koszty stosowania wismodegibu (wszystkie kategorie kosztowe uwzględnione łącznie) w pierwszych latach horyzontu czasowego.</p> <p>Uwaga:</p> <p>Autorzy analizy weryfikacyjnej (AWA) nie podali szczegółowych powodów dla których przeprowadzono obliczenia <i>de novo</i>.</p> <p>Do wniosku o objęcie refundacją wismodegibu dołączono dokumenty elektroniczne, służące przeprowadzeniu wszystkich obliczeń na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Autorzy analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet uznali, że dokumenty elektroniczne zapewniają poprawne i sprawne przeprowadzenie wszystkich obliczeń. W związku z powyższym nie jest jasne dlaczego wymagane było przeprowadzenie obliczeń <i>de novo</i>.</p>
<p>Rozdział 6.3 str. 57</p>	<p>Komentarz AOTMiT:</p> <p>Obliczenia własne przeprowadzono w dwóch wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykorzystując oszacowania populacji przedstawione w analizie wnioskodawcy, tj. 55, 69, 33 i 34 w kolejnych latach horyzontu czasowego; - wykorzystując średnią roczną wartość oszacowań ekspertów klinicznych, tj. 78 pacjentów rocznie – opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1. W wariantcie tym nie uwzględniono większej liczby pacjentów w pierwszym roku (tj. pacjentów, którzy spełnili kryteria kwalifikacji do programu we wcześniejszych latach) ani dynamiki rynku. <p>Uwaga:</p> <p>Zdaniem autorów analizy wpływu na budżet, oszacowania powinny uwzględniać zarówno większą liczbę pacjentów w pierwszym roku (co pozwala uwzględnić pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego we wcześniejszych latach), jak i dynamikę rynku (co pozwala prognozować realną liczbę leczonych pacjentów, uwzględniając stopniowe zmiany w praktyce klinicznej oraz dostępności</p>

	<p>do nowej refundowanej opcji terapeutycznej). Bez uwzględnienia dwóch powyższych aspektów, przeprowadzone oszacowania wydatków płatnika publicznego należy traktować z pewną dozą niepewności.</p>
<p>Rozdział 7 str. 59</p>	<p>Komentarz AOTMiT:</p> <p>Zaproponowanym w analizie rozwiązaniem, tj. upowszechnienie wśród lekarzy i pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach poprzez takie działania jak np. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu, ogłoszenia społeczne w mediach" (rozdział 2.1. AR) nie jest rozwiązaniem dotyczącym refundacji leków w myśl ustawy o refundacji. Niespełniony jest warunek zapisany w art. 25 pkt 14 lit. c) tiret czwarte ustawy o refundacji, który mówi, że AR „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, (...) których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Uwaga o niespełnieniu wymagań formalnych została przekazana wnioskodawcy w Piśmie o niespełnieniu wymagań, o których mowa w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. Poz. 388. (znak: PLR 4600.1661.3.2015.DD). W ramach odpowiedzi wnioskodawca stwierdził, że przedstawiona AR realizuje ww. zapisy prawne, z których „nie wynika (...) jednoznacznie, że jedynym słusznym rozwiązaniem za pomocą którego zostaną wygenerowane oszczędności jest objęcie refundacją produktów leczniczych”. Wg analityków Agencji argumentacja przedstawiona przez wnioskodawcę nie jest zadowalająca, a przedłożona AR wnioskodawcy nie została przeprowadzona poprawnie.</p> <p>Uwaga:</p> <p>Zawężająca interpretacja przepisów dotyczących treści analizy racjonalizacyjnej wyłączająca przedstawianie rozwiązań dotyczących refundacji, innych niż polegające na objęciu refundacją nowych produktów jest niezgodna z celem tych przepisów i uniemożliwia ich prawidłową realizację</p> <p>Mając na uwadze wymogi dotyczące treści analiz weryfikacyjnych zawarte w art. 25 pkt 14 lit. c) tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j) ustawy o refundacji dopuszczalne jest przedstawianie rozwiązań innych niż dotyczące objęcia refundacją nowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych. Przyjęcie przeciwnej interpretacji byłoby sprzeczne z celem obowiązujących przepisów, tj. racjonalizacją ponoszenia wydatków ze środków publicznych.</p> <p>Realizacja tego celu nie jest możliwa w przypadku zawężania zakresu rozwiązań, dostrzeganych przez wnioskodawcę, a które mogą zostać zaproponowane Ministrowi Zdrowia. Wynika to w szczególności z faktu, iż wnioskodawca nie ma szczegółowej wiedzy o produktach ofertowanych przez inne podmioty, a nawet gdyby taką wiedzę posiadał to nie miałby możliwości skutecznego oddziaływania na nie w celu realizacji założeń analizy racjonalizacyjnej. Interpretacja taka czyniłaby więc analizy racjonalizacyjne zupełnie nieprzydatnymi, jako niemożliwymi do zrealizowania ze względu na oparcie refundacji o wnioski podmiotów uprawnionych.</p> <p>Zakres znaczeniowy wyrażen zawartych w przepisach jest zgodnie interpretowany jako obejmujący również rozwiązania prowadzące do zwiększenia ilościowo refundacji produktów o określonych cechach (w tym przypadku tańszych od limitu). Jednoznacznie wynika to z treści art. 26 pkt 2 lit. j) gdzie wyraźnie zaznaczono, iż uwolnienie środków odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów przy wprowadzeniu do refundacji danej interwencji dotyczy wprowadzonych rozwiązań (związanych z refundacją produktów leczniczych), które powinna przedstawiać analiza racjonalizacyjna.</p> <p>Jednocześnie nie ulega wątpliwości, że Minister Zdrowia traktuje wymogi zawarte w obu przytoczonych przepisach identycznie. Wskazuje na to również ich łączne uwzględnienie w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.</p> <p>W związku z tym przedłożona analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe, gdyż przedstawia takie rozwiązanie dotyczące refundacji leków, a konkretnie zwiększenia ilościowo refundacji produktów tańszych od limitu, które prowadzi do uwolnienia środków w refundacji w wysokości co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu wykazany w analizie wpływu na budżet.</p> <p>Praktyka decyzyjna AOTMiT oraz Ministerstwa Zdrowia potwierdza, że rozwiązanie oszczędnościowe wykorzystane w ramach Analizy Racjonalizacyjnej, polegające na wprowadzeniu działań promujących substytucję najtańszymi refundowanymi odpowiednikami, spełnia wszelkie wymogi formalne i jest akceptowane przez decydentów biorących udział w procesie obejmowania leku refundacją.</p> <p>Akceptowalność rozwiązania prowadzącego do zwiększenia ilościowo refundacji produktów tańszych od podstawy limitu potwierdzają następujące argumenty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Na 25 procesów oceny, w których wykorzystano Analizę Racjonalizacyjną opartą o rozwiązanie polegające na wprowadzeniu działań promujących substytucję najtańszymi refundowanymi odpowiednikami, zaledwie w 4 przypadkach analityk AOTMiT stwierdził, że Analiza Racjonalizacyjna nie zawiera rozwiązań zgodnych z przepisami Ustawy o refundacji. W pozostałych 21 przypadkach nie stwierdzono żadnych uchybień formalnych.

	<p>2. Pomimo wskazanych przez analityka AOTMiT niezgodności prezentowanego rozwiązania oszczędnościowego z zapisami ustawowymi, 2 z 4 procesów oceny (Spiriva Respimat i Mitoxantron-Ebewe) zakończyły się pozytywnym stanowiskiem Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji, a jeden z takich procesów (Metformax 500) zakończył się pozytywną decyzją refundacyjną Ministra Zdrowia.</p> <p>3. W żadnym z dwóch procesów, w ramach których stwierdzono niezgodność Analizy Racjonalizacyjnej i które zakończyły się negatywnym stanowiskiem oraz rekomendacją (Ultibro Breezhaler i Metformax 500), jako uzasadnienie takiego rozstrzygnięcia nie wskazano uchybień Analizy Racjonalizacyjnej. Głównymi powodami dla których leki te nie uzyskały aprobaty AOTMiT były m.in. niewystarczające dowody naukowe na potwierdzenie korzyści zdrowotnych, wątpliwości co do opłacalności refundacji tych leków oraz fakt finansowania innych, alternatywnych opcji terapeutycznych.</p> <p>4. Trudno także zakładać, że wskazywana przez AOTMiT niezgodność formalna Analizy Racjonalizacyjnej mogła być powodem braku pozytywnych decyzji refundacyjnych dla pozostałych dwóch leków, które mimo iż uzyskały pozytywne stanowisko Rady oraz rekomendację Prezesa, nie są nadal refundowane, gdyż jeden z tych procesów (Mitoxantron-Ebewe) jest najprawdopodobniej nadal w toku, a drugi (Spiriva Respimat) nie uzyskał akceptacji Ministra Zdrowia najprawdopodobniej ze względu na wskazany w rekomendacji Prezesa AOTMiT niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do kosztów wnioskowanej terapii.</p>
--	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁷

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

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 wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

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

⁷ 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.)

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

d. 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.

Piśmiennictwo:

1. Stanowiska ekspercie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Erivedge® (wismodegib),
2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report. Erivedge. Procedure No. EMEA/H/C/002602. EMA/297688/2013, 25 April 2013
3. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 203388Orig1s000. Medical Review(s). Clinical and statistical review. Vismodegib 150 mg capsules; Basal Cell Carcinoma: Patients with locally advanced or metastatic Basal Cell Carcinoma who are not candidates for or for those disease recurred after surgery and radiation. Review completion date: January 6, 2012
4. Australian Public Assessment Report for Vismodegib 2013, Therapeutic Good Administration, Wrzesień 2013