

**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-4351-43/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vargatef (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

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: Oliver Koehncke.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vargatef (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr AOTMiT-OT-4351-43/2015.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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

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/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Prezes Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1  27. 01. 2016r.

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Str. 18-19, rozdz. 3.6. Str. 21, rozdz. 4.1.2 Str. 30, rozdz. 5.2.1.</p>	<p><u>Dotyczy:</u> „Wnioskodawca jako komparatory wskazał docetaksel oraz pemetreksed. W opinii analityków wybór komparatorów jest słuszny, przy czym zasadne wydaje się uznanie docetakselu za pierwszorzędowy komparator, natomiast pemetreksedu za drugorzędowy”.</p> <p>„(...) Podobne wnioski wynikają z wykorzystanych w analizach wnioskodawcy opinii ekspertów, którzy wskazują na zastępowanie przez wnioskowaną technologię jedynie monoterapii docetakselem”.</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>W analizie weryfikacyjnej Agencji uznano, iż wybór pemetreksedu jako komparatora jest zasadny, aczkolwiek jest to komparator drugorzędowy. Pomimo to, nie przedstawiono opisu badań oraz wyników analiz klinicznej oraz ekonomicznej dla porównania nintedanibu z pemetreksedem. Należy również zaznaczyć, iż na podstawie wykorzystanych w raportach wnioskodawcy opinii ekspertów można stwierdzić, że zarówno docetaksel w monoterapii, jak i pemetreksed powinny być traktowane równorzędnie jako komparatory. Dodatkowo, w opiniach ekspertów otrzymanych przez Agencję w toku prac nad AWA, pemetreksed był jednoznacznie wymieniany jako jedna z technologii medycznych, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowany lek nintedanib.</p> <p>Ponadto, podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w ramach programu lekowego. Tym samym pemetreksed, dostępny w ramach programu lekowego, wydaje się bardziej odpowiedni jako komparator niż docetaksel biorąc pod uwagę kategorię dostępności. Pemetreksed jest droższą opcją terapeutyczną niż docetaksel, czego oczywistą konsekwencją są wyniki analizy ekonomicznej dla nintedanibu, które dla porównania z pemetreksedem są bardziej korzystne niż dla porównania z docetakselem. Oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów przedmiotowego produktu leczniczego w porównaniu z pemetreksedem bez uwzględnienia RSS oszacowano na ok. 217,5 tys. PLN/QALY.</p> <p>Wyniki dla porównania nintedanibu z pemetreksedem zostały zaprezentowane w analizach HTA dołączonych do wniosku.</p>
<p>Str. 9, rozdz. 2.2. oraz str. 34, rozdz. 5.3.2.</p>	<p><u>Dotyczy:</u> „Analiza wrażliwości nie zawiera określenia oraz uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystywanych do uzyskania oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz oszacowań uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności. W szczególności nie uwzględniono analizy przeżycia zgodnie z</p>

	<p>krzywymi KM oraz innymi rozkładami parametrycznymi niż przyjęte w analizie podstawowej”.</p> <p>„(...) Pomimo próśb o uzupełnienie powyższych danych, wystosowanej do wnioskodawcy pismem o niezgodnościach ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca nie uwzględnił uwag Prezesa Agencji. Zgodnie z raportem przekazanym przez wnioskodawcę, równie dobrym dopasowaniem charakteryzowały się rozkłady log-norm oraz gamma, jednakże wnioskodawca pomija te rozkłady bez przedstawienia choćby elementarnej dyskusji dotyczącej powodów ich pominięcia”.</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>Do próśb o uzupełnienie danych, wystosowanych do wnioskodawcy pismem o niezgodnościach ws. wymagań minimalnych, odniesiono się poprzez zaktualizowanie dokumentu analizy ekonomicznej, w której rozszerzono dyskusję dot. przedmiotowego problemu. Dyskusję na temat dopasowania krzywych i zastosowanych rozkładów w modelu przedstawiono w „Analizie ekonomicznej” na str. 12, w rozdz. 2.7.1.</p>
<p>Str. 23, rozd. 4.1.3.2.</p>	<p><u>Dotyczy:</u> „W związku z faktem, iż odnalezione badanie było próbą międzynarodową, standard opieki w badaniu może nie odpowiadać warunkom polskim. Powyższe dotyczy w szczególności terapii stosowanych w dalszych liniach (po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia w badaniu). Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji z badania LUME-Lung 1 z technologii, które w warunkach polskich są wykorzystywane w znikomym stopniu, w badaniu stosowane były TKI EGFR (ok. 30% w każdej grupie).”</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>Należy zauważyć, że badania kliniczne zwykle nie odpowiadają w pełni rzeczywistej praktyce klinicznej dot. leczenia danej choroby. Przywoływane przez analityków AOTMiT technologie wykorzystywane w dalszej terapii („post-study”) w badaniu LUME-Lung 1 były bardzo zbliżone w obu porównywanych grupach. Tym samym odnotowane przedłużenie życia pacjentów można przypisać interwencji.</p>
<p>Str. 31, rozd. 5.2.2.</p>	<p><u>Dotyczy:</u> „Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka oszacowane ceny zbytu netto powinny być identyczne dla obydwu wariantów”.</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>W opinii wnioskodawcy, ceny progowe zbytu netto przedstawione w analizie ekonomicznej przekazanej wraz z pismem dotyczącym uzupełnień względem wymagań minimalnych są oszacowane prawidłowo. Przy zaproponowanym instrumencie dzielenia ryzyka ceny progowe zbytu netto powinny być różne – cena progowa z RSS jest wyższa od tej bez RSS.</p>
<p>Str. 33-34, rozd. 5.3.2.</p>	<p><u>Dotyczy:</u> „(...) w opinii analityków Agencji oszacowane przez wnioskodawcę użyteczności dla stanu „po progresji” cechują się niską</p>

	<p>wiarygodnością”.</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>W analizie podstawowej analizy ekonomicznej wykorzystano najbardziej wiarygodny zestaw użyteczności pochodzący z badania klinicznego LUME-Lung 1, w którym bezpośrednio porównywano stosowanie nintedanibu (w skojarzeniu z docetakselem) z terapią docetakselem. Wyniki tego badania stanowią podstawę analizy klinicznej i ekonomicznej w przedmiotowym problemie decyzyjnym. W ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności odnaleziono także inne badania – wpływ zidentyfikowanych wartości testowano w ramach analizy wrażliwości. Analitycy AOTMiT nie odnaleźli innych, bardziej wiarygodnych badań, które podważyłyby wiarygodność przedstawionego oszacowania. Dlatego wydaje się, że odnalezione i wykorzystane dane są wysokiej jakości.</p>
--	---

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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,	Uwagi

⁶ 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.)

wykresu, strony)	

* 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.