

Form 30

Dyś Breduska
Makweś W
7.10.14

S.P.G. Sękowski
do opinii
02.10.2014

załącznik nr 1 do Zarządzenia
Agencja Oceny Technologii Medycznych
Prezesa AOTM nr 18/2012
Sekretariat
2014-10-01
S.P.G. Napiewocka
z zespołem do
opinii
5088
02.10.2014

Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych
i analiz wnioskodawcy¹ z kontr.wpl.....

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	AOTM-OT-4351-23/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

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

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Radunka Cvejć

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”.

Czego dotyczy DKI:

- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości członka Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,

WYDZIAŁ OCENY
wpl. 2014-10-01 Wysł.
Nr rej. 18.955.14

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. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

20

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże 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.

Pracownik firmy Eli Lilly Polska - Niniorkidowicz

⁴ niepotrzebne skreślić

AC

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

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl 01.10.2014 Raduzka Grębic

Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

Re

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 10	<p>Przedstawione stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacja Prezesa Agencji dotyczą zastosowania pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego typu <i>switch maintenance</i> podczas gdy wniosek refundacyjny dotyczy stosowania leku Alimta w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu <i>continuous maintenance</i> u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem.</p>
Str. 20	<p>„Analitycy Agencji w wyniku przeszukania baz informacji dodatkowo zidentyfikowali przegląd systematyczny Perez-Moreno 2014, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pemetreksedu w leczeniu NDRP.”</p> <p>Przegląd systematyczny Perez-Moreno 2014 nie został zidentyfikowany i uwzględniony w analizie klinicznej, ponieważ ostatnie przeszukanie baz przeprowadzono dnia 01.03.2014 roku, natomiast przegląd został opublikowany w wersji elektronicznej 04.03.2014, a w wersji drukowanej w czerwcu 2014 roku.</p>
Str. 22	<p>„AK Wnioskodawca obejmuje jedynie populację pacjentów poddawanych leczeniu podtrzymującemu, podczas gdy uzgodniony program lekowy obejmuje dodatkowo zmianę warunków realizacji programu w zakresie zarówno I jak i w szczególności II linii leczenia. Kryteria selekcji populacji, interwencji i komparatora są w opinii analityków Agencji poprawne dla części wnioskowanego wskazania obejmującego leczenie podtrzymujące. Wnioskodawca nie przedstawił kryteriów i nie przeprowadził wyszukiwania dla pozostałych linii leczenia uwzględnionych we wnioskowanym wskazaniu.”</p> <p>W opisie programu lekowego zmiany zaszyły już po złożeniu dokumentacji HTA, która dostosowana była do wcześniejszego brzmienia programu.</p>
Str. 22	<p>„Kryteria selekcji obejmujących punkty końcowe, w opinii analityków, mogłyby dodatkowo obejmować pomiar jakości życia, w celu wykazania czy ta nie różni się pomiędzy porównywanymi technologiami. Pominięcie pomiaru jakości życia w ramach kryterium punktów końcowych, może skutkować pominięciem badań, w których oceniane były jedynie punkty końcowe w zakresie jakości życia.”</p> <p>Pomiar jakości życia uwzględniono w ramach analizy klinicznej (rozdział 3 – punkty końcowe, rozdział 5.1. str. 55-59 i rozdz. 5.2. str. 110-114 – skuteczność kliniczna pemetreksedu). Ponadto, w strategii wyszukiwania badań nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwalała to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych dotyczących wszystkich analizowanych w badaniach punktów końcowych (rozdział 14.1.).</p>
Str. 22	<p>„Wnioskodawca wskazał, poza kryteriami obejmującymi schemat PICOS, również, jak to określa, „kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych”. W ramach tych kryteriów wskazano m.in., iż wyszukiwane będą „randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności”. Kryterium to jest sprzeczne z kryterium typu badań wskazanym w wierszu „Typ badań” w tabeli powyżej.”</p> <p>W analizie klinicznej kryteria przyjęte w celu wyszukania badań były takie same, ponieważ uwzględniano wszystkie badania dotyczące oceny efektywności klinicznej pemetreksedu w analizowanym wskazaniu, zarówno randomizowane, jak i nierandomizowane, i badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne). Ze względu na największą wiarygodność wyników pochodzących z badań randomizowanych, w pierwszej kolejności poszukiwano takich badań, jednak dopuszczano możliwość włączenia badań nierandomizowanych lub obserwacyjnych i oparcia na nich oceny efektywności klinicznej pemetreksedu, w przypadku braku badań</p>

	randomizowanych.
Str. 22	<p>„W ramach punktu „kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych” wnioskodawca wskazuje również na kryterium „ocena wiarygodności wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad”. W opinii analityków dyskusyjny może być w tym wypadku wybór progu, który dzieli badania dobre i słabe jakościowo. W większości przypadków w literaturze naukowej autorzy stosują jako próg wartość 2 bądź 3, przy czym zwykle nie stosuje się tego wskaźnika jako kryterium selekcji. Chęć wnioskodawcy do uwzględnienia w przeglądzie badań o wysokiej jakości, jest uzasadniona, jednakże w opinii Analityków, kryteria jakościowe powinny być bardziej sprecyzowane (tj. powinny być wyspecyfikowane konkretne elementy badania, które w opinii wnioskodawcy wskazują na jego wysoką jakość).”</p> <p>Przyjęte w analizie klinicznej kryterium oceny wiarygodności wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynoszące co najmniej 2 punkty w skali Jadad, jest zgodne z kryteriami przyjętymi w literaturze naukowej. Kryterium to pozwala uwzględnić w zasadniczej części analizy, w ramach oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego, badania o najwyższej wiarygodności, z możliwością uzupełnienia oceny badaniami o niższej wiarygodności - ocenionymi w skali Jadad poniżej 2 punktów (w rozdziale badań o niższej wiarygodności). Ocena badania w skali Jadad poniżej 2 punktów nie była powodem wykluczenia z analizy. Natomiast, w rozdziale 2.7. podano metody oceny wiarygodności badań klinicznych, z uwzględnieniem elementów badania, które w opinii autorów analizy wskazują na jego wysoką jakość.</p>
Str. 22	<p>„Wnioskodawca nie wskazał jako kryterium postaci w jakiej dostępna ma być publikacja oraz na podstawie jakich informacji będzie oceniana wiarygodność wewnętrzna badania. Należy zauważyć, iż w przypadku publikacji niepełnotekstowej ocena jakości badania może być utrudniona. W opinii analityków kryteria włączenia do przeglądu powinny obejmować również dostępność co najmniej jednak publikacji pełnotekstowej. Zapewniłoby to bardziej wiarygodne zastosowanie kryteriów dotyczących wiarygodności wewnętrznej badań”.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniano wszystkie publikacje, które dotyczyły oceny efektywności klinicznej pemetreksedu w analizowanym wskazaniu. W rozdziale 5 podano informacje ile oraz jakiego rodzaju publikacje włączono do analizy oraz uzupełniono o informacje, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa (często zawierają wstępne wyniki) i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. W ramach analizy klinicznej oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych, a jedynie w przypadku braku określonych danych w publikacjach pełnotekstowych uwzględniano dane z doniesień konferencyjnych. Badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych lub na stronach rejestru badań klinicznych uwzględniono jedynie w rozdziale 6 (badania o niższej wiarygodności) i 7 (dodatkowa ocena bezpieczeństwa).</p>
Str. 23	<p>„W wyniku wyszukiwań własnych, poza zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę badaniami z randomizacją PARAMOUNT i Mubarak 2012, analitycy Agencji odnaleźli również streszczenie z sesji plakatowej Meshref 2011. Należy jednak podkreślić, iż odnaleziony opis badania jest bardzo ubogi. Brak jest m.in. opisu pełnej metodyki badania oraz pełnego przedstawienia wyników.”</p> <p>Streszczenie Meshref 2011 odrzucono na etapie czytania streszczeń, ze względu na brak podstawowych informacji dotyczących metodyki badania i przedstawienie tylko jednego wyniku w postaci hazardu względnego, dodatkowo nieistotnego statystycznie.</p>
Str. 23	<p>„W opinii analityków badanie H3E-MC-JMEN nie powinno zostać włączone przez wnioskodawcę ze względu na niezgodną populację/interwencję w badaniu. Badanie to dotyczyło zastosowania pemetreksedu w ramach „switch maintenance” podczas gdy wniosek w zakresie leczenia podtrzymującego obejmuje zastosowanie pemetreksedu w ramach „continuous maintenance”.”</p>

	<p>Badanie z zastosowaniem pemetreksedu w ramach „switch maintenance” zostało omówione dodatkowo, co wyjaśniono we wstępie do rozdziału 5 str. 36, ponieważ dodatkowo potwierdza ono skuteczność pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym.</p>
Str. 26	<p>„Zastrzeżenia analityków budzi jedynie zakres przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Mimo precyzyjnie określonego pytania klinicznego wg schematu PICO, wnioskodawca uwzględnia w przeglądzie dodatkowo wyniki dla populacji niezgodnej z określonym pytaniem klinicznym. Dotyczy to w szczególności populacji stosującej PEM w ramach „switch maintenance”, wyników przedstawionych w subpopulacjach, wyników dla całego okresu leczenia (łącznie z indukcją). Powyższe powodują, że w dokumencie trudniej będzie odnaleźć, interesujące decydenta wyniki. Dodatkowo zakres przedstawionych punktów końcowych jest szerszy niż określony w pytaniu klinicznym.”</p> <p>Badanie z zastosowaniem pemetreksedu w ramach „switch maintenance” zostało omówione dodatkowo, co wyjaśniono we wstępie do rozdziału 5 str. 36, ponieważ dodatkowo potwierdza ono skuteczność pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym. Ponadto, w rozdziale 2.4. str 24 oraz w rozdziale 3 str. 32-33 przedstawiono najważniejsze punkty końcowe analizowane w ramach uwzględnionych badań klinicznych, nie rozpisywano ich tak szczegółowo jak w rozdziale 5, w którym omawiano wyniki badań z uwzględnieniem różnych subpopulacji, wyników dla całego okresu leczenia (łącznie z indukcją), ze względu na znaczną liczbę analizowanych punktów końcowych. Tak szczegółowe przedstawienie danych umożliwia lepszą ocenę efektywności klinicznej pemetreksedu.</p>
Str. 26	<p>„W opinii analityków Agencji, synteza ilościowa mogłaby obejmować również punkty końcowe typu czas do zdarzenia (PFS, OS). Jednakże w związku z przeważającym wpływem na wyniki meta-analiza wyników badania PARAMOUNT, obliczenia te, nie wpłynęłyby na wnioski z analiz wnioskodawcy.”</p> <p>Według oceny autorów analiza meta-analiza nie powinna obejmować punktów końcowych typu czas do zdarzenia (PFS, OS), ponieważ w badaniu Mubarak 2012 punkty te analizowano uwzględniając stratyfikację względem najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii lub najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii oraz płci, stopnia zaawansowania choroby, stanu sprawności według kryteriów ECOG, a w badaniu PARAMOUNT nie uwzględniano stratyfikacji. Ponadto, w związku z przeważającym wpływem badania PARAMOUNT na wyniki meta-analizy, obliczenia te, nie wpłynęłyby na wnioski z analiz wnioskodawcy, zgodnie z oceną Analityków AOTM.</p>
Str. 38	<p>Dotyczy: powierzchnia ciała pacjentów; uwzględnienie wartości na podstawie opinii ekspertów w miejsce wartości z badania PARAMOUNT</p> <p>Uwzględniona w analizie podstawowej powierzchnia ciała, określona na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, wyniosła 1,775 m² i jest zbliżona do wartości z referencyjnego badania klinicznego PARAMOUNT, która wyniosła 1,796 m². Z uwagi na wysoką zbieżność obu wartości w ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość określoną na podstawie opinii ekspertów, gdyż uznano, że wartość w analizie podstawowej powinna odzwierciedlać sytuację w Polsce, natomiast wartość z badania uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Na podstawie wyników analizy wrażliwości można stwierdzić, że uwzględnienie wartości BSA z badania PARAMOUNT nie wpłynęło w dużym stopniu na wyniki analizy (zmiana wartości współczynnika ICUR o ok. 4%).</p>
Str.38-39	<p>Dotyczy: użyteczności; użyteczność w stanie po progresji powinna być niższa niż w stanie przed progresją; brak danych dotyczących przeliczeń wartości użyteczności; brak uwzględnienia danych literaturowych w analizie podstawowej; przyjęcie dla użyteczności innej częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych (Paz-Ares 2013) niż dla oszacowania kosztów leczenia tych działań (Pujol 2014); nie uwzględniono biegunki i gorączki neutropenicznej; uwzględnienie spadku użyteczności związanego z toksycznością w stanie po progresji w grupie pemetreksedu (działania powinny ustąpić po zaprzestaniu stosowania pemetreksedu).</p>

	<p>W ramach analizy podstawowej przyjęto dane dla populacji w pełni zgodnej z wnioskowaną (terapia podtrzymująca), co wydaje się podejściem najbardziej poprawnym metodologicznie. Dodatkowo założono, że jakość życia pacjentów w grupie badanej po zakończeniu leczenia (w stanie po progresji) będzie analogiczna jak w grupie kontrolnej. Brak jest dowodów wskazujących na wpływ wcześniejszego leczenia pemetrekse dem na jakość życia po zakończeniu leczenia dlatego przyjęto wartość jak w populacji, która nie otrzymała wcześniej leczenia pemetrekse dem.</p> <p>Wyższa użyteczność w stanie po progresji w grupie badanej wynika z faktu, że w obliczeniach uwzględniono zależność wartości użyteczności od cyklu w którym pacjent się znajduje (zmiana wartości użyteczności w momencie przejścia do kolejnego cyklu leczenia).</p> <p>Należy podkreślić ograniczenia z jakimi wiąże się wykorzystanie danych literaturowych (Nafees 2008) – nie dotyczą one populacji wnioskowanej, a populacji otrzymującej leczenie w II linii oraz wartości użyteczności zostały uzyskane przy wykorzystaniu metody innej niż preferowany kwestionariusz EQ-5D.</p> <p>W ramach analizy uwzględniono działania niepożądane związane z leczeniem, raportowane w badaniu PARAMOUNT, które występowały istotnie statystycznie częściej w jednej z analizowanych grup. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu gorączki neutropenicznej lub biegunki w grupie badanej i kontrolnej, dlatego nie zostały one uwzględnione w analizie.</p>
Str. 39	<p>Dotyczy: prognoza OS; punkt odcięcia</p> <p>Przyjęcie punktu odcięcia 20% dla przeżycia generuje rozbieżności pomiędzy oszacowaniami Kaplana-Meiera a prognozami. Wyższą precyzję oszacowań można uzyskać przyjmując wyższą wartość punktu odcięcia dla przeżycia równą 25% lub nawet 37,2%.</p>
Str. 40	<p>Dotyczy: walidacja modelu</p> <p>„W związku z brakiem danych dotyczących walidacji wewnętrznej i zewnętrznej, należy przyjąć, iż te elementy walidacji nie zostały przeprowadzone”</p> <p>W opisie analizy ekonomicznej, w rozdziale 6.1. (str. 72) oraz w rozdziale 6.3. (str. 80) znajduje się opis przeprowadzonej walidacji wewnętrznej oraz zewnętrznej. Zgodnie z tym opisem skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym $p=0,05$). Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.</p> <p>Nie zidentyfikowano innych niż badanie PARAMOUNT źródeł informacji mogących posłużyć do walidacji opracowania. Wyniki modelowania (progresja, śmiertelność) porównano z wartościami obserwowanymi w badaniu PARAMOUNT i otrzymano wysoką zgodność, co oznacza, że wyniki niniejszego modelowania z wysokim prawdopodobieństwem odzwierciedlają warunki praktyki klinicznej.</p>
Str. 42	<p>Dotyczy: Obliczenia własne agencji</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe komentarze wydaje się, że oszacowany, przy zmianie wszystkich proponowanych parametrów, przez analityków Agencji ICUR jest zawyżony i nie odpowiada scenariuszowi najbardziej prawdopodobnemu.</p>
Str. 45	<p>Dotyczy: oszacowanie populacji pacjentów z rakiem płuca; brak uwzględnienia wzrostu zachorowań na raka płuca</p> <p>W analizie wykorzystano najbardziej aktualne, dostępne dane z ostatnich 10 lat. Wzrost</p>

	zachorowalności na raka płuca uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW10).
Str. 45	<p>Dotyczy: oszacowanie populacji stosującej pemetreksed w I linii; oszacowania bazujące na danych z 2012 r., brak uwzględnienie wzrostu wykorzystania pemetreksedu</p> <p>Odsetek pacjentów z analizowanej populacji, u których w I rzucie leczenia zastosowano chemioterapię opartą na pemetreksedzie z cisplatyną obliczono na podstawie wyników badania w którym uczestniczyło 100 lekarzy – 81 onkologów oraz 19 pneumologów, z 10 miast w Polsce. W badaniu uwzględniono dane 400 pacjentów w stadium IIIB/IV niepłaskonabłonkowego NDRP poddanych chemioterapii I rzutu, 200 poddanych chemioterapii II rzutu oraz 94 otrzymujących III linię leczenia. Powyższe dane uznano za najbardziej wiarygodne z dostępnych.</p> <p>Nie uwzględniono stałego wzrostu wykorzystania pemetreksedu ponieważ brak jest na to dowodów. Uznano, że po pewnym czasie (około 3 lata) od wprowadzenia na rynek (2009 r.) nastąpi stabilizacja wykorzystania, podobnie jak w przypadku pozostałych leków.</p>
Str. 45	<p>Dotyczy: walidacja oszacowań; uwzględnienie zbyt wysokiej liczby cykli podawania pemetreksedu</p> <p>W ramach walidacji założono, że pemetreksed podawany jest przez 4 cykle lub przez 6 cykli w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi większego stopnia (zgodnie z zapisem programu lekowego). Zgodnie z informacją od Zamawiającego pemetreksed w Polsce podawany jest średnio przez 4,5 cykli (zakres: 2 – 6). Na podstawie powyższych informacji określono średnią liczbę cykli terapii pemetreksedem w roku, która wyniosła 4,5 (zakres: 2 – 6). W walidacji oprócz wartości średniej (4,5 cykli) uwzględniono również zakres (od 2 do 6 cykli), który uwzględnia wartość wskazaną przez analityków Agencji 4,3 (z badania klinicznego Scagliotti 2008).</p>
Str. 46-47	<p>Dotyczy: Obliczenia własne agencji</p> <p>Biorąc pod uwagę komentarz analityków Agencji: „Założony przy oszacowaniu populacji docelowej odsetek przejęcia rynku w populacji docelowej, może być w opinii analityków Agencji zawyżony przez wnioskodawcę, zwłaszcza biorąc pod uwagę uwzględnienie tego odsetka już od pierwszego roku analizy. Przyjęcie niższego odsetka, przy jednoczesnym wyższym oszacowaniu populacji kwalifikującej się do leczenia będzie skutkowało zbliżonymi wynikami do oszacowanych przez wnioskodawcę.” wydaje się, że wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu populacji oszacowanej przez Konsultanta Krajowego są zawyżone i nie odpowiadają scenariuszowi najbardziej prawdopodobnemu.</p>
Str. 48-49	<p>„Wnioskodawca w obliczeniach uwzględnił dane z 2012 r.; dostępne są bardziej aktualne dane”</p> <p>Uwzględnienie aktualnych danych refundacyjnych generuje dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego. Przedstawione w analizie wartości należy zatem uznać za konserwatywne (generujące mniejsze oszczędności niż w praktyce).</p>
Str. 49	<p>„Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r., na wykazie znalazły się odpowiedniki produktu leczniczego Tracleer. Produkt leczniczy Tracleer, którego dotyczy rozwiązanie 1., nie figuruje na liści leków refundowanych od 01.07.2014 r.”</p> <p>Analiza przeprowadzona została w marcu 2014 r. W tym czasie obowiązywało obwieszczenie MZ z 24 lutego 2014 r. na którym nie było odpowiedników produktu Tracleer, natomiast znajdował się produkt Tracleer.</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

⁵ 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.)

lc

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

* 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.

KC