

Wiktor Janicki  
Członek Zarządu  
Katarzyna Tomczak  
Prokurent



Pan Wojciech Matuszewicz  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Ul. I. Krasickiego 26,  
02-611 Warszawa

*Upr. Wyliczenia  
Katarzyna W  
10711*

Warszawa, 30 czerwca 2016 roku

**Dotyczy: złożenia uwag do opublikowanej analizy weryfikacyjnej AOTMiT o nr OT.4351.17.2016 w związku z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 100 mg/4 ml; fiol. a 4 ml; kod EAN: 5909990010486 oraz Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 400 mg/16 ml; fiol. A 16 ml; kod EAN: 5909990010493 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”**

Szanowny Panie Prezesie,

W nawiązaniu do pisma z dnia 24 czerwca 2016 roku, znak OT.4351.17.2016. JJ.27 w załączeniu Roche Polska Sp. z o. o., na podstawie art. 35 ust 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r., o refundacji leków, przesyła uwagi do opublikowanej w BIP AOTMiT analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 100 mg/4 ml; fiol. a 4 ml; kod EAN: 5909990010486 oraz Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 400 mg/16 ml; fiol. a 16 ml; kod EAN: 5909990010493 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”

Z wyrazami szacunku,

ROCHE POLSKA Sp. z o.o.  
*Katarzyna Tomczak*  
Katarzyna Tomczak  
Prokurent

Roche Polska Sp. z o.o.  
*Wiktor Janicki*  
Wiktor Janicki  
Członek Zarządu

Załączniki:

Uwagi Roche Polska Sp. z o. o., do opublikowanej analizy weryfikacyjnej OT.4351.17.2016

Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39B  
02-672 Warszawa  
Polska

Tel. +48 22 345 1888  
Fax +48 22 345 1874  
www.roche.pl

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.17.2016
Tytuł:	<p>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493;</li> <li>• Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”</p>

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 AOTMiT<sup>2</sup>.**

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

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

Wiktor Janicki, Członek Zarządu Roche Polska

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

.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

**F Złożenie uwag w związku z upublicznilonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu**

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępного lub wstępного w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- 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 związany.*

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

<sup>5</sup> *niepotrzebne skreślić*

Roche Polska Sp. z o.o.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ .....

Wiktor Jasiński  
Członek Zarządu



## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Komentarz analitika AOTMIT Str. 33	<p><u>Fragment AWA:</u> „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków (..) Wyniki w zakresie PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie były oceniane przez badacza, a próba nie była zaślepiona, co może być czynnikiem zakłócającym”</p> <p><u>Uwaga do powyższego fragmentu AWA:</u></p> <p>W badaniu GOG-240 przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie (ORR) oceniano zgodnie z kryteriami RECIST, na podstawie zdefiniowanej zmiany wielkości guza z wykorzystaniem technik obrazowych (TK, MRI), a pomiar musiał uwzględniać najdłuższy wymiar guza (miara obiektywna), zatem brak zaślepienia próby wydaje się mieć ograniczone znaczenie dla uzyskanych wyników odnośnie PFS oraz ORR.</p> <p>Należy jednak podkreślić, iż I-rzędowym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite, stanowiące w pełni obiektywny parametr skuteczności terapii. Wykazanie przewagi schematu zawierającego bewacyzumab nad chemioterapią odnośnie śmiertelności oraz uzyskanie spójnych wyników w zakresie II-rzędowych punktów końcowych pozwala uznać, że uzyskanie wyniki są wiarygodne, a brak zaślepienia wydaje się mieć niewielki wpływ na wiarygodność wewnętrzną wyników.</p>
Komentarz analitika AOTMIT Str. 34	<p><u>Fragment AWA:</u> „Brak danych w zakresie długofalowych efektów dla 21 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, którzy przegrali terapię w badaniu GOG-240”</p> <p><u>Uwaga do powyższego fragmentu AWA:</u></p> <p>Zgodnie z opisem metodyki badania GOG-240 pacjenci, którzy przegrali terapię podlegali dalszej obserwacji (co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, następnie co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata lub do wystąpienia progresji choroby). Oznacza to, że losy 21 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie są znane, a chorzy Ci nie mogą być traktowani jako „utraceni z badania”, zatem wspomniana okoliczność nie stanowi ograniczenia badania.</p>
Komentarz analitika AOTMIT Str. 34	<p><u>Fragment AWA:</u> „Pomimo, że badanie GOG-240 przeprowadzono wg. schematu 2x2 (factorial design), to nie oceniono w nim interakcji między poszczególnymi schematami leczenia, a jedynie efekty główne”</p> <p><u>Uwaga do powyższego fragmentu AWA:</u></p> <p>W publikacji <i>Tewari 2014</i>, w sekcji dotyczącej opisu skuteczności, zamieszczono informację, że nie obserwowano istotnych statystycznie</p>

interakcji między poszczególnymi schematami leczenia. Szczegółowy opis tej analizy przedstawiono natomiast w suplemencie do ww. publikacji.

**Fragment AWA:**

*„Niepewność w zakresie efektu różnicującego na korzyść BEV na ogonach krzywych PFS i OS”*

**Uwaga do powyższego fragmentu AWA:**

Obserwowana w publikacja Tewari 2014 [1] tendencja do „zbiegnięcia się” krzywych PFS i OS w podanych zakresach czasowych (18-24 i 24-30 mies.) nie świadczy o braku efektu terapeutycznego bewacyzumabu w horyzoncie przekraczającym 2 lata, a jedynie o zbyt małej liczbie pacjentów obserwowanych przez okres 2 lat lub dłużej w momencie przeprowadzania pierwszej analizy (grudzień 2012; 47 pacjentów obserwowanych 2 lata lub dłużej).

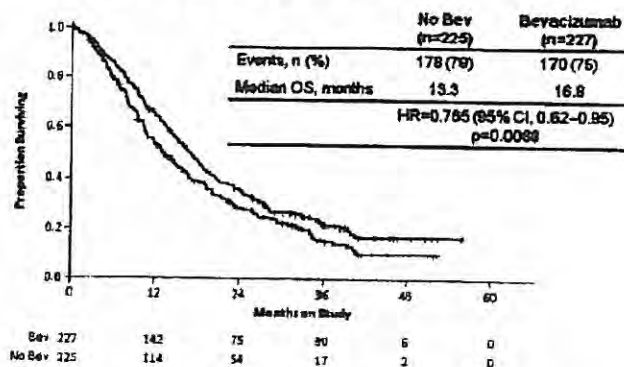
Powyższą hipotezę potwierdzają wyniki późniejszej analizy (marzec 2014) opublikowane na konferencji ESMO, w której uwzględniono dane z dłuższego okresu obserwacji (129 pacjentów obserwowanych co najmniej 2 lata). W analizie tej jednoznacznie pokazano, że krzywa przeżycia całkowitego dla grupy badanej (BEV) przebiega wyżej niż krzywa dla grupy kontrolnej, a obserwowany efekt utrzymuje się przez co najmniej 50 miesięcy. [2]

Komentarz  
analityka  
AOTMiT Str.  
34



Gynecologic Oncology Group Protocol 240

**FINAL OS chemo vs chemo plus bev**



bev, bevacizumab; chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival  
24-30 September 2014, Madrid, Spain

www.astro.org

KS Tewari (study chair) www.ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00802062

Niezależnie od powyższych rozważań odnośnie zachowania kształtu krzywych w okresie 18-30 miesięcy w żadnym przypadku „brak efektu różnicującego na końcu krzywych” nie może stanowić podstawy do wnioskowania o braku różnic (lub choćby nawet o niepewności oszacowania), gdyż w odpowiednio długim horyzoncie czasowym krzywe przeżycie będą dążyć do zera.

	<p>1. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 370(8):734–743.</p> <p>2. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H. (2014) Final overall survival analysis of the phase III randomized trial of chemotherapy with and without bevacizumab for advanced cervical cancer: an NRG Oncology - Gynecologic Oncology Group Study. <i>Annals of Oncology</i> 25(Supplement 5):v1 – v41.</p>
<p>Komentarz analitka AOTMiT Str. 34</p>	<p><u>Fragment AWA:</u></p> <p><i>„Niepewność wyników w zakresie zgonów niezwiązanych z chorobą”</i></p> <p><u>Uwaga do powyższego fragmentu AWA:</u></p> <p>Brak istotnych statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do zgonów niezwiązanych z progresją choroby nie stanowi ograniczenia analizy. Wręcz przeciwnie w sposób pośredni świadczy o równomiernym rozłożeniu czynników zaktócających pomiędzy poszczególnymi grupami badania w wyniku randomizacji.</p>
<p>Komentarz analitka AOTMiT str. 56, Str. 62</p>	<p><u>Fragment AWA:</u></p> <p><i>„Wnioskodawca nie przeprowadził szacunków w horyzoncie czasowym zbliżonym do horyzontu badania”</i></p> <p><u>Uwaga do powyższego fragmentu AWA:</u></p> <p>Uwzględnienie mediany okresu obserwacji badania GOG 240 jako horyzontu czasowego analizy nie jest uzasadnione ze względu na to, iż jest on bardzo krótki i wynosi 20,8 miesiąca, tj. niespełna 2 lata. Tak krótki okres nie pozwala na uwzględnienie wszystkich aspektów związanych z chorobą oraz korzyści wynikających z zastosowaniem interwencji. Konieczne jest zatem zastosowanie odpowiedniego modelowania danych długoterminowych.</p> <p>Należy podkreślić, iż przeprowadzenie obliczeń w 2-letnim horyzoncie czasowym jest również pewną formą modelowania w długim terminie, gdyż uzyskane wyniki odpowiadają sytuacji, w której zakładany jest brak dodatkowych efektów związanych ze stosowaniem leku Avastin po zakończeniu badania. Jest to scenariusz skrajnie pesymistyczny i sprzeczny z trendami prognostycznymi wykazywanymi w danych z badania klinicznego. W dłuższym horyzoncie czasowym dalece bardziej prawdopodobnym jest zachowanie trendów z badania, przy jednoczesnym założeniu przedłużenia podawania leku pacjentom, u których został utrzymany pożądany efekt kliniczny. W taki sposób postępowano w przeprowadzonej analizie ekonomicznej. Dodatkowo szereg przyjętych założeń dotyczących prognozowania w analizie należy uznać za konserwatywne, co zostało potwierdzone w AWA, zatem wnioskowanie o kosztowej efektywności leku Avastin pod warunkiem zawarcia proponowanego RSS można uznać za uzasadnione.</p>

	<p>Co więcej, należy zauważyć iż obowiązujący w Polsce próg opłacalności jest zdefiniowany dla całkowitych efektów zdrowotnych generowanych przez daną interwencję. W szczególności w przypadku leków stosowanych w chorobach przewlekłych do tak zdefiniowanego progu opłacalności należy odnosić wyniki modelu uzyskane w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki uzyskane dla choroby przewlekłej w 2-letnim horyzoncie czasowym należałoby odnosić do innego, najpewniej znacznie wyższego progu opłacalności, który nie został zdefiniowany.</p> <p>Między innymi w związku powyższym zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest uzasadnione.</p> <p>Zalecenia dotyczące doboru horyzontu czasowego w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego zostały utrzymane również w ramach prac nad aktualizacją wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT. W trakcie prac nad aktualizacją wytycznych została podniesiona kwestia wymogu testowana w analizie wrażliwości horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji w badaniach klinicznych stanowiących źródło danych pierwotnych. Ostatecznie wymóg ten nie znajduje się w zaktualizowanych wytycznych AOTMiT, co świadczy o tym że został on uznany przez zespół ekspertów, między innymi z ramienia AOTMiT, za niecelowy. Nie ma zatem podstaw do wymagania przeprowadzania tego rodzaju obliczeń w ramach analiz ekonomicznych.</p> <p>Ponadto, zgodnie z Komentarzem Agencji w AWA (str. 69) brak jest długoterminowych danych dotyczących przeżycia, jednakże autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali najlepsze dostępne dane do przeprowadzenia modelowania. Ponadto autorzy AWA uznali model wnioskodawcy za wiarygodny oraz wskazali, że generuje on wyniki bardzo zbliżone do wyników z badania GOG 240 (str. 67). Można zatem z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, iż długoterminowe dane dotyczące przeżycia pacjentek z RSM są również poprawnie prognozowane.</p>
<p>Komentarz analitka AOTMiT Str. 65, 66</p>	<p><u>Fragment AWA:</u></p> <p><i>„Należy zwrócić uwagę na to, że na podstawie wykresu z publikacji Tewari 2014 można stwierdzić, że około 19 miesięcy krzywe przeżycia dla BEV + TOP + PAX i TOP+PAX bardzo się do siebie zbliżają, po czym krzywe rozchodzą się. W modelu wnioskodawcy brak jest uwzględnienia tego zjawiska co może mieć wpływ na zawężenie zysku efektu zdrowotnego ”</i></p> <p><u>Uwaga do powyższego fragmentu AWA:</u></p> <p>W analizie wrażliwości zostały uwzględnione scenariusze, w których zamiast funkcji parametrycznej dopasowanej do krótkoterminowych danych OS z badania GOG 240, przyjmowana jest krzywa Kaplana-</p>



	Melera z badania GOG 240 (scenariusze 4f, 5f analizy wrażliwości AE). W analizie uwzględniono zatem fakt przecięcia się krzywych przeżycia dla porównania BEV+CIS+PAX oraz CIS+PAX oraz zjawisko zbliżania się i rozchodzenia krzywych przeżycia dla porównania BEV+TOP+PAX oraz TOP+PAX. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują na nieznaczne obniżenie współczynnika ICUR w przypadku uwzględnienia krzywych Kaplana-Meiera dla danych krótkoterminowych OS w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.
--	---

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

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

<sup>6</sup> 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.)

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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