



**Żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM
(BCG-medac®) stosowany w leczeniu nieinwazyjnego raka
nabłonkowego pęcherza moczowego**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, kwiecień 2017

W odpowiedzi na pismo numer OT.4350.8.2017.Mpa.2 z dnia 10.04.2017 dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego BCG medac przesyłamy wyjaśnienia w sprawie wskazanych niezgodności.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 1

Wyniki pochodzące z badania Akaza i wsp. 1995 i uwzględnione w analizie klinicznej dotyczą pacjentów poddanych terapii uzupełniającej BCG, którzy uprzednio uzyskali:

- częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie terapeutyczne BCG i u których przeprowadzono zabieg TURBT przed randomizacją oraz
- chorych którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na wcześniejsze leczenie terapeutyczne BCG (definiowaną jako całkowity kliniczny zanik wszystkich guzów nowotworowych) – u tych pacjentów nie przeprowadzono zabiegu TURBT gdyż nie było u nich zmian nowotworowych możliwych do usunięcia, a wcześniejsze leczenie terapeutyczne BCG pozwoliło uzyskać u nich efekt identyczny jak po zabiegu TURBT.

W związku z powyższym populacja uwzględniona w badaniu Akaza i wsp. 1995 i analizowana w złożonym dokumencie odpowiada populacji docelowej wskazanej we wniosku, a więc pacjentom leczonym BCG w ramach terapii uzupełniającej.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 2

Z uwagi na niewielką liczbę zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania szczepu BCG-RIVM w ramach leczenia indukcyjnego i podtrzymującego we wnioskowanym wskazaniu oraz brak możliwości wiarygodnego porównania efektywności klinicznej szczepu BCG-RIVM względem wybranych komparatorów, jedyną możliwością przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji względem komparatorów było oparcie jej o wyniki badań dotyczących innych niż BCG-RIVM szczepów BCG. Postępowanie takie było uzasadnione brakiem wiarygodnych dowodów klinicznych sugerujących różnice w skuteczności leczenia pomiędzy poszczególnymi szczepami BCG w analizowanym wskazaniu.

We wszystkich badaniach BCG podawano dopęcherzowo w postaci wlewek (które zwykle podawane były na okres 2 godzin), a więc zgodnie z zalecanym sposobem podawania. W niektórych badaniach BCG podawano równocześnie przezskórnie/śródkórnio, ponieważ jednak wyniki dotychczasowych badań wskazują, że jednoczesne śródkórne lub przezskórne podania BCG wraz z wlewkami dopęcherzowymi nie poprawiają skuteczności leczenia [1] uznano, że podania te nie stanowią przeciwwskazania do włączenia badań do analizy. Schemat leczenia podtrzymującego również był heterogenny we włączonych badaniach, które publikowane były na przestrzeni ponad 20 lat. W tym

czasie zalecane schematy dawkowania BCG w ramach leczenia podtrzymującego ulegały licznym zmianom, a ponieważ nadal nie ma ustalonego najkorzystniejszego schematu dawkowania BCG, w analizie klinicznej uwzględniono różne schematy dawkowania BCG w ramach leczenia podtrzymującego.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 3

Z uwagi na niewielką liczbę zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania szczepu BCG-RIVM w ramach leczenia indukcyjnego i podtrzymującego we wnioskowanym wskazaniu, zdecydowano o uwzględnieniu wszystkich odszukanych badań, w których stosowano szczep BCG-RIVM. W przypadku badań, w których analizowano leki nie wybrane na komparatory w niniejszej analizie klinicznej, przedstawiano jedynie wyniki dla grup leczonych BCG-RIVM lub preparatem wybranym na komparator.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 4

W przypadku badania Cho i wsp. 2012, w tabeli 117 w rozdziale 12.4 podano wszystkie informacje na temat metodyki badania: Badanie obserwacyjne przeprowadzone w Korei – retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną, typ IIID⁺. **W przypadku badań retrospektywnych Autorzy nie podają informacji o podejściu do testowanej hipotezy (*superiority lub non-inferiority*).**

Komentarz dotyczący niezgodności numer 5

Informacje pochodzące z badania DeBruyne i wsp. 1988 dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem zostały przedstawiono szczegółowo w tabeli 32 w rozdziale 5.2 w przedłożonej do AOTMiT wersji Analizy klinicznej; informacje te zostały dodatkowo uzupełnione w tabeli 117 w rozdziale 12.4, w aktualnej wersji tego dokumentu.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 6

Przy ocenie kosztu podawania szczepionki BCG zakupionej w aptece, w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono minimalną wartość z odpowiedzi ekspertów uzasadniając to założenie:

- brakiem takiego świadczenia w chwili obecnej;
- niejednorodnością uzyskanych danych od ekspertów (wartość średnia uwzględnia odpowiedzi odstające – eksperci nie uzasadniali własnych wycen; niektórzy podali wycenę wyższą od aktualnie obowiązującej dla łącznie zakupu i podania szczepionki);
- zakresem świadczenia niewymagającego specjalistycznych procedur, podczas gdy niektórzy eksperci mogli włączyć do wyceny procedury standardowo stosowane przez nich w trakcie „wizyty” związanej z podawaniem szczepionki BCG dopełcherzowo, a które rozliczane są oddzielnie (ekspert nie uzasadniali własnych wycen);

- zakresem świadczenia, które nie pozwala na znaczne różnorodności w jego wycenie przez ośrodki, w tym np. stwierdzenie, że najniższa wycena świadczenia pozwoli na zwrot wszystkich kosztów realizacji tylko niektórym ośrodkom – koszt czasu pracy pielęgniarki, konsultacji lekarskiej, rękawiczek, cewnika nie może aż tak istotnie różnić się między świadczeniodawcami;
- relacją wyceny i zakresu świadczenia związanego z podawaniem szczepionki a świadczenia obejmującego podawanie i zakup szczepionki, po wyeliminowaniu kosztu zakupu szczepionki na podstawie danych OSOZ.pl –

Z w/w przyczyn wartość średnia z odpowiedzi ekspertów została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 7

Liczebność populacji aktualnie stosujących szczepionkę BCG-medac określono na podstawie liczebności pacjentów aktualnie stosujących immunoterapię BCG w ramach świadczenia Z107 (np. tabela 12. Analizy wpływu na budżet) oraz odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii wśród szczepionek stosowanych w Polsce

Komentarz dotyczący niezgodności numer 8. i 9.

W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet wykorzystano manuskrypt dotyczący dostępności immunoterapii BCG w Polsce przed jego publikacją (referencja [102]).

Referencje [67] i [68] analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet zawierają ankiety wypełnione przez ekspertów. W ankietach eksperci podają dane osobowe, które nie zostały skopiowane do zasadniczych raportów, podlegających publikacji na stronach AOTMiT.

W/w pozycje zostaną ponownie przekazane Agencji.

Zestawy bibliografii.

Publikacje 79-326 w ramach analizy klinicznej to referencje wykluczone, które nigdy nie są dołączane do bibliografii w postaci pełnotekstowej, gdyż nie są wykorzystywane w analizie klinicznej.

Piśmiennictwo do analizy wpływu na budżet obejmuje ten sam zestaw co do analizy ekonomicznej – w celu ułatwienia sprawdzania poszczególnych pozycji wykorzystano ten sam zestaw źródeł w obydwu dokumentach.

Referencja 23 z analizy ekonomicznej to publikacja książkowa (www.ispor.org/publications/lexicon_index.asp); pozostałe zostaną ponownie przekazane Agencji.

- [1] Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev.* 2010 May; 36(3):195-205.