

AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 2018 -01- 11 </div>	
Sekretariat Główny	
lp. z kontr.wpl.	280
liczba zał.	

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 wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.10.2017
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

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/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI⁴:

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

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.

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział. 4.1.1. Tabela 13. str. 24 (Populacja)	<p>AOTMiT: „Wnioskodawca nie uwzględnił zmian wprowadzonych na etapie uzgadniania programu lekowego, jednak twierdzi on, że stanowią one jedynie doprecyzowanie i nie mają większego wpływu na założenia analiz.”</p> <p>Wnioskodawca: Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko zaprezentowane w ramach odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie nr OT.4331.10.2017.AZa.3. iż wprowadzone zmiany w uzgodnionym PL mają charakter porządkujący, a ich wpływ na liczebność populacji ma charakter ograniczający/ zawężający (podejście konserwatywne).</p>
Rozdział. 4.1.3.2. str. 31-32 Rozdział 4.2.1.1. str. 39, Rozdział 4.3 str. 49	<p>AOTMiT „Powyższa argumentacja wnioskodawcy jest nie do przyjęcia – w wielu miejscach analizy wnioskodawca podkreśla, że mutacja w genie BRAF jest negatywnym czynnikiem rokowniczym i dlatego ta populacja pacjentów jest szczególnie potrzebująca. Dopiero wobec braku wiarygodnych danych porównawczych dla BEW + FOLFOXIRI vs CT w tej populacji pacjentów stwierdza, że właściwie obecność rozpatrywanej mutacji nie ma znaczenia. Można się zgodzić jedynie, że mutacja BRAF nie jest czynnikiem predykcyjnym dla bewacyzumabu, ponieważ nie jest to terapia w jakikolwiek sposób celowana dla tej grupy pacjentów. Oczekiwane czasy przeżycia i przeżycia bez progresji choroby są jednak zdecydowanie różne w populacji BRAF+ i BRA F- na co wskazuje literatura i rekomendacje. Wyniki badania TRIBE, gdzie przedstawiano wyniki w podgrupach, również zdecydowanie obalają twierdzenia wnioskodawcy – są różne w zależności od podgrupy.” (rozdział 4.1.3.2.)</p> <p>Wnioskodawca: We wszystkich przedstawionych przez Wnioskodawcę dokumentach podkreślano rolę mutacji BRAF jako negatywnego czynnika prognostycznego/rokowniczego w leczeniu mCRC. Biorąc pod uwagę liczebność populacji z mutacją BRAF (5-15%, wg różnych źródeł) już na etapie prac nad APD prognozowano brak poprawnie zaprojektowanych badań o najwyższej wiarygodności oceniających efekty leczenia B+FOLFOXIRI vs CT, co zostało potwierdzone w analizie klinicznej. Większość dostępnych dla tej szczególnej populacji dowodów naukowych ogranicza się do analiz w podgrupach, gdzie autorzy porównują wyniki dla grupy BRAF+/BRAF-.</p> <p>Liczne dostępne dane wskazują, iż pacjenci z mutacją w genie BRAF mają dużo gorsze wyniki leczenia niż chorzy bez mutacji, niezależnie od sposobu przyjętego leczenia [1].</p> <p>Agregacja wyników badań w ramach zidentyfikowanych prac wskazuje [1], iż mutacja BRAF V600E nie pozwala na uzyskanie równie dobrych wyników leczenia w porównaniu do analogicznych wyników dla populacji bez mutacji BRAF V600E. Co ważniejsze szacuje się, iż ok 60% chorych z mutacją BRAFV600E nie otrzyma kolejnej linii leczenia. Kluczowym jest zatem znalezienie takiego postępowania terapeutycznego, które zmaksymalizuje uzyskany efekt terapeutyczny w tej grupie chorych [1].</p> <p>Bazując na wynikach analizy Masi 2010, w której porównywano efekty leczenia B+FOLFOXIRI w obrębie dwóch populacji (bez względu na obecność mutacji BRAF/ z mutacją BRAF) gdzie wskazano, iż brak jest istotnie statystycznych różnic w zakresie PFS i OS pomiędzy grupą chorych z mutacją BRAFV600E a populacją ogółem, uznano, iż intensyfikacja leczenia w tej szczególnej grupie chorych, stanowić może podstawę sukcesu terapeutycznego. Kolejne badanie o charakterze prospektywnym Laoupakis 2014, które zaprojektowano, aby zweryfikować wnioski z badania Masi 2010, sprawdzając, hipotezę czy intensyfikacja leczenia w przypadku pacjentów z BRAFV600E przyniesie poprawę wyników leczenia. Mediana PFS oraz OS uzyskana w badaniu</p>

	<p>wskazywała na wyniki zbliżone do tych uzyskanych w ramach badania <i>Masi 2010</i>. Wyniki badania <i>TRIBE</i> jedynie potwierdziły, iż to właśnie schemat B+FOLFOXIRI jako schemat bardziej zintensyfikowany (w porównaniu do B+FOLFIRI) pozwala na uzyskanie lepszych wyników leczenia w tej grupie chorych. Chocóż obserwowana różnica pomiędzy schematami była nieistotna statystycznie, co najprawdopodobniej związane było z niewielką liczebnością grup, to wyniki tego badania stanowiły podstawę do wprowadzenia do praktyki klinicznej przez wytyczne ESMO schematu B + FOLFOXIRI jako jedynego rekomendowanego sposobu leczenia w tej grupie chorych.</p> <p><u>AOTMIT:</u> <i>„Badanie uwzględnia populację ogólną, a nie populację z mutacją BRAF – co ze względu na argumenty przedstawione wyżej i chociażby wyniki badania TRIBE, wskazującego na odmiennosć uzyskiwanych efektów w subpopulacji BRAF+, czyni je bardzo słabym, jeśli w ogóle dopuszczalnym źródłem danych o skuteczności BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów.”</i> (rozdział 4.2.1.1 i rozdział 4.3)</p> <p><u>Wnioskodawca:</u> Biorąc pod uwagę, iż nie zidentyfikowano innych prac oceniających efekty leczenia B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI zdecydowano się posłużyć wynikami pracy <i>Cremolini 2015</i>, mając na uwadze jej ograniczenia.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1., str. 36</p> <p>Rozdział 4.1.4. strona 34</p>	<p><u>AOTMIT:</u> <i>„Wyniki badania CALGB/SWOG 80405 pochodzą też z materiałów konferencyjnych, a badanie FIRE-3 wskazuje, że bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI.”</i> (rozdział 4.2.1.1.)</p> <p><u>Wnioskodawca:</u> Należy podkreślić, iż zarówno badanie <i>FIRE-3</i> jak również badanie <i>CALGB/SWOG 80405</i> jest badaniem randomizowanym, ten rodzaj badań zgodnie z zasadami EBM stanowi najbardziej wiarygodne źródła danych dotyczących skuteczności technologii medycznych. Badanie <i>CALGB/SWOG 80405</i>, tak jak badanie <i>FIRE-3</i>, zostało opublikowane w formie pełnotekstowej. <i>CALGB/SWOG 80405</i> zostało w publikowane w 2017 roku w <i>The Journal of the American Medical Association</i> (praca <i>Venook 2017</i>), gdzie przedstawiono w sposób szczegółowy całą metodykę, kryteria włączenia/wykluczenia, dokładny opis populacji, interwencji oraz same wyniki badania. Jedyne dane dla bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI zostały przedstawione w formie prezentacji na kongresie ESMO. W badaniu <i>CALGB/SWOG 80405</i> możliwe było zastosowanie, w zależności od wyboru lekarza, dwóch rodzajów chemioterapii: FOLFIRI lub mFOLFOX6. Metodyka badania została jednak tak skonstruowana, aby zapewnić możliwość zachowania istoty randomizacji, tj. przeprowadzono stratyfikację ze względu na rodzaj stosowanej chemioterapii. Fakt, iż wyniki dla schematu B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI opublikowano jedynie w formie prezentacji, nie może stanowić ograniczenia, biorąc pod uwagę, iż to metodyka badania stanowi o jego wiarygodności.</p> <p>Odnosząc się do drugiej części uwagi dotyczącej wyniku dla OS z badania <i>FIRE-3</i>, należy podkreślić, iż sposób postępowania zaprezentowany w analizie klinicznej jest zgodny z metodyką przeglądu systematycznego wg <i>Cochrane Handbook</i>. <u>Celem przeglądu systematycznego jest identyfikacja wszystkich badań spełniających kryteria selekcji.</u> Kolejno w przypadku identyfikacji więcej niż jednego badania odpowiadające na zadane pytanie kliniczne, należy przeprowadzić ocenę homogeniczności badań a w przypadku uznania, iż nie istnieje istotna heterogeniczność pomiędzy nimi, przeprowadzić agregację danych. Wszystkie ww. etapy zostały wykonane, nie stwierdzono wystąpienia istotnej heterogeniczności zarówno pod względem metodologii badań jak i cech klinicznych badań, wskazującej na konieczność rezygnacji z agregacji danych. Przeprowadzono zatem metaanalizę wyników dla dwóch zidentyfikowanych badań, dla dwóch punktów końcowych, PFS oraz OS, której to wyniki wskazują</p>

	<p>na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi przyjmującymi B+FOLFIRI vs C+ FOLFIRI. Wynik metaanalizy jest tutaj wiążący. Niewłaściwe jest zatem wnioskowanie o gorszej skuteczności B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w oparciu o wyniki tylko jednego subiektywnie wybranego badania FIRE-3, gdyż tym samym podważa się celowość przeprowadzania przeglądu systematycznego.</p> <p>Dodatkowo należy wskazać, że dla wybranego przez Agencję do wnioskowania badania FIRE-3 pierwszorzędowym punktem końcowym nie było przeżycie całkowite (OS), lecz obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), dla którego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między bewacyzumabem a cetuksymabem.</p> <p>Ponadto w badaniu FIRE-3 u ok. 75% włączonych do badania pacjentów guz pierwotnie umiejscowiony był po lewej stronie jelita. W tym miejscu warto podkreślić, iż pierwotne umiejscowienie raka jelita grubego (lewa vs prawa strona), może stanowić czynnik prognostyczny, wpływając na wyniki leczenia. Retrospektywna analiza danych z tych właśnie badań (publikacja Holch 2017), wskazała, iż w przypadku umiejscowienia raka jelita grubego po lewej stronie (LC) korzystniejsze wyniki leczenia wykazuje cetuksymab/panitumumab, podczas gdy w przypadku umiejscowienia guza po prawej stronie ciała (RC) – bewacyzumab. W świetle powyższych doniesień, uwzględnianie przy wnioskowaniu o skuteczności bewacyzumabu tylko badania FIRE-3 gdzie 75% pacjentów miało lewostronne umiejscowienie guza (vs 60 % w badaniu CALGB/SWOG 80405) jest podejściem faworyzującym komparator.</p> <p>AOTMiT: <i>„Nierozumieliśmy, dlaczego badania uznano za heterogeniczne na potrzeby analizy OS, ale nie PFS i dlaczego zostały zastosowane inne modele (random vs fixed). Stwierdzone różnice w charakterystyce populacji i okresie obserwacji powinny mieć takie same znaczenie przy analizie OS i PFS.” (rozdz.4.1.4.)</i> <i>„Podobnie, w przypadku analizy hazardu względnego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki metaanalizy dwóch włączonych badań wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z populacji RAS WT mCRC (HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21); brak heterogeniczności statystycznej). Metaanaliza została przeprowadzona z zastosowaniem modelu fixed effect, z uwagi na niewykazaną heterogeniczność statystyczną (statystyka I²=0%).” (rozdz. 4.1.4.)</i></p> <p>Wnioskodawca: Oba badania, FIRE-3 i CALGB/SWOG 890405 nie uznano za istotnie heterogenne klinicznie czy metodologicznie, dlatego też zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań. Podczas obliczeń statystycznych wyniki OS wskazywały na heterogeniczność statystyczną (I²=70%), natomiast wyniki dla PFS nie wskazywały na taką heterogeniczność (zatem poprawne statystycznie byłoby zastosowanie modelu efektów stałych - <i>fixed effects model</i>), jednak ze względu na wybór modelu efektów losowych dla punktu końcowego OS zdecydowano się na konserwatywne podejście biorąc pod uwagę wyniki uwzględniające możliwą heterogeniczność, zatem dodatkowo przedstawiono wynik z użyciem modelu efektów losowych (<i>random effects model</i>), który był identyczny jak wynik dla modelu efektów stałych. Zatem podsumowując nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w ocenie OS i PFS (metaanaliza metodą efektów losowych) między terapiami B+FOLFIRI i C+FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów z RAS WT mCRC.</p>
Rozdz. 5.1.1. str. 50 5.3 tabela 27 5.3.1. str. 56 5.3.2. str. 56	<p>AOTMiT: <i>„W populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF brak jest wiarygodnych badań klinicznych, a tym samym danych porównawczych, zestawiających efektywność BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI/inny schemat chemioterapeutyczny</i> <i>Dla populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF nie przedstawiono danych dla porównania z innymi schematami chemioterapii niż FOLFOXIRI, a dane dla uwzględnionego porównania są niskiej jakości”</i></p>

	<p>Wnioskodawca: W przypadku braku wiarygodnych danych dla populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF, przeprowadzenie analizy na podstawie publikacji Cremolini 2016, wraz ze wskazaniem wprost w osobnym rozdziale ograniczeń wynikających z przyjętego podejścia, należy uznać za bardziej wiarygodne niż przedstawienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analizy opartej na porównaniu naiwnym (tj. uwzględnieniu osobnych krzywych przeżycia z różnych badań klinicznych, bez zastosowania analizy z uwzględnieniem efektu predyspozycji (propensity score-adjusted model)), • Porównania kosztów i konsekwencji zdrowotnych opartymi na porównaniu naiwnym, • Porównania wyłącznie kosztów ocenianych interwencji. <p>Podsumowując, sposób przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów, pomimo posiadania licznych ograniczeń był najbardziej optymalny, w porównaniu z alternatywnymi możliwymi sposobami wykonania takiej analizy.</p> <p>Ograniczenie danych wejściowych dla analizy ekonomicznej wyłącznie do danych klinicznych dla populacji z obecnością mutacji aktywującej w genie BRAF, ze względu na brak odpowiednich dowodów naukowych, skutkowałoby brakiem możliwości przeprowadzenia analizy.</p>
<p>Rozdz. 5.1.2. str. 51/52 5.3 tabela 27 5.3.1. str. 56 5.4. str. 58</p>	<p>AOTMiT: <i>„Dla populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS i NRAS (RAS wild-type) przeprowadzono minimalizację kosztów, a więc założono brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy BEW + FOLFIRI a CET + FOLFIRI. Takie założenie jest wątpliwe, ponieważ wyniki badania FIRE-3 sugerują, że pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 oraz metaanalizy tego badania i badania FIRE-3 (jeśli stosowany jest model efektów zmiennych przyznający badaniu FIRE-3 mniejszą wagę niż model efektów stałych) - z trendem na niekorzyść bewacyzumabu. Tym samym zachodzi niepewność w tym zakresie – równorzędność BEW + FOLFIRI i CET + FOLFIRI nie została wykazana w badaniu RCT z hipotezą equivalence. Analizowanie wyłącznie kosztów zestawianych interwencji może więc w tym przypadku nie być uzasadnione.”</i> <i>„Wątpliwości budzi wybrana technika analityczna dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI, ponieważ nie wykazano równorzędności tych interwencji w sposób nie budzący wątpliwości (np. poprzez badanie z hipotezą equivalence). Wyniki są wątpliwe ponieważ badanie FIRE-3 – wysoko oceniane przez wnioskodawcę i wykorzystywane jako źródło wielu założeń - sugeruje, że pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 oraz metaanaliza tego badania i badania FIRE-3 (jeśli stosowany jest model efektów zmiennych przyznający badaniu FIRE-3 mniejszą wagę niż model efektów stałych) - z trendem na niekorzyść bewacyzumabu w przypadku OS. Dane OS i PFS z badania CALGB/SWOG 80405 dla populacji RAS WT wykorzystane do metaanalizy pochodziły z materiałów konferencyjnych. Analizowanie wyłącznie kosztów zestawianych interwencji może więc w tym przypadku nie być uzasadnione.”</i></p> <p>Wnioskodawca: Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej. W ramach analizy klinicznej przeprowadzona została metaanaliza, której wyniki</p>

	<p>wskazują na brak różnic w wynikach zdrowotnych (punkty końcowe: przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby) pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Przeprowadzona analiza spełnia zatem warunki rozporządzenia.</p> <p>Oba badania włączone do metaanalizy są randomizowanymi próbami klinicznymi. Badanie CALGB/SWOG 804053 zostało opublikowane w formie pełnej publikacji (praca Venook 2017), prezentując w sposób szczegółowy całą jego metodykę, kryteria włączenia/wykluczenia, dokładny opis populacji, interwencji oraz same wyniki badania. Jak wskazano w jednej z poprzednich odpowiedzi na uwagę AOTMiT, sam fakt, iż wyniki dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI opublikowano jedynie w formie prezentacji, nie może stanowić jakiegokolwiek ograniczenia, biorąc pod uwagę, iż to metodyka badania a nie umiejscowienie publikacji jego wyników stanowią o jego wiarygodności. Analizując skuteczność B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI konieczne jest uwzględnianie wyników obu badań klinicznych (FIRE-3 oraz CALGB/SWOG 804053).</p> <p>Dodatkowo w analizie ekonomicznej przedstawiono <u>wyniki innych analiz, w których wykorzystano dane pochodzące wyłącznie z jednego źródła. W zależności od przyjętych danych różnica efektów B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI przyjmuje wtedy przeciwne wartości (dodatnie dla CALGB/SWOG 804053 oraz ujemne dla FIRE-3).</u> Preferowanie wyników jednej z dwóch prób klinicznych jest zatem nieuzasadnione.</p>
<p>Rozdz. 5.1.2. str. 53 5.3.4. str. 57</p>	<p>AOTMiT:</p> <p>„W przypadku kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, w analizie przyjęto brak różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 dla schematów BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI, uwzględniając w obliczeniach odsetek pacjentów oszacowany jako średnia wartość z obu ramion badania FIRE-3 (67,4%). W celu oszacowania odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 dla pozostałych schematów leczenia, podano, że wykorzystano dane z przeglądu systematycznego Zhang 2015, z którego wynika, że zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występują częściej w grupie BEW + chemioterapia niż samej chemioterapii. Następnie jednak dodano, że „Randomizowane badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo FOLFOXIRI (zarówno porównujące FOLFOXIRI z FOLFIRI jak i BEW+FOLFOXIRI z BEW+FOLFIRI) nie raportują u jakiego odsetka pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3-4. Ponieważ jednak zaobserwowano istotne statystycznie różnice w występowaniu niektórych zdarzeń niepożądanych (...), w bieżącej analizie zdecydowano się przyjąć założenie, że występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych będzie co najmniej identyczne, jak w przypadku terapii BEW+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI. Podobne założenie przyjęto dla panitumumabu i cetuksymabu stosowanych w monoterapii.” Na podstawie powyższego uzasadnienia przyjęto równy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych dla BEW + FOLOXIRI jak i samego FOLFOXIRI, a także BEW + FOLFIRI, CET + FOLFIRI, CET i PAN w monoterapii. Przyjęty odsetek wynosi 67,4%, zaś dla schematów chemioterapii innych niż FOLFOXIRI jest to 57,1% na podstawie Zhang 2015 oraz obliczeń własnych (?). Takie postępowanie wydaje się bardzo słabo uzasadnione.”</p> <p>Wnioskodawca:</p> <p>Założenia na podstawie których przyjęto częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 stanowią ograniczenie analizy porównującej BEW+FOLFOXIRI i FOLFOXIRI. Jednocześnie dla porównania BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI, przyjęcie jednakowego odsetka pacjentów dla obu interwencji jest dobrze uzasadnione (parametr ryzyka względnego BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI jest nieistotny statystycznie zgodnie z wynikami badania FIRE-3), z kolei pozostałe schematy leczenia występujące w tej analizie stosowane są w II i III linii, zatem koszty leczenia działań niepożądanych – biorąc pod uwagę odsetek pacjentów leczonych (aktywnie) – są relatywnie niewielkie, pozostając bez wpływu na wnioskowanie z wyników analizy.</p>
<p>Rozdz. 5.2.2. str. 54 5.3.4. str. 57</p>	<p>AOTMiT:</p> <p>„W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ale wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich oszacowań. Zostały</p>

<p>5.4. str. 59</p>	<p>one uzupełnione w obliczeniach własnych Agencji. <i>Brak danych o skuteczności komparatorów dla BEW + FOLFOXIRI powoduje, że nie jest możliwe wykonanie poprawnego rankingu CURów i wskazanie terapii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Jedyne przedstawione przez wnioskodawcę dane dotyczą porównania BEW + FOLFOXIRI z FOLFOXIRI (ale ponieważ nie pochodzą one z randomizowanego badania klinicznego, zachodzi właśnie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie udowodniono wyższości terapii wnioskowanej nad już refundowaną w rozumieniu tego artykułu). Ze względu na fakt, że we wskazanym przypadku bewacyzumab stanowi terapię dodaną do chemioterapii FOLFOXIRI, jego cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji musiałaby wynosić 0 zł (dla porównania z FOLFOXIRI, które rozważa wnioskodawca). Z kolei w przypadku zrównania kosztów terapii ocenianej z najtańszą terapią refundowaną w analizowanym wskazaniu rozważaną jako komparator (LF4 - fluorouracyl w postaci długotrwałych wlewów dożylnych z folinianem wapnia) cena bewacyzumabu musiałaby być ujemna.”</i></p> <p>Wnioskodawca: Komentarz AOTMiT wyraźnie wskazuje, że nie jest możliwe wykonanie poprawnego rankingu CURów i wskazanie terapii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy założeniach przyjętych przez AOTMiT). Zatem podejście Wnioskodawcy, ograniczające się wyłącznie do analizy progowej dla porównania BEW + FOLFOXIRI z FOLFOXIRI, jest uzasadnione.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. str. 56</p>	<p>AOTMiT:</p> <p><i>„Dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI przyjęto, że w drugiej linii leczenia 20% pacjentów otrzymuje FOLFIRI a 80% FOLFOX-4 (na podstawie badania FIRE-3); jednakowo w przypadku obu porównywanych ramion. W III linii otrzymywane leczenie zróżnicowano w zależności od ramienia – w przypadku BEW założono, że 31% pacjentów otrzyma monoterapię cetuksymabem, a 69% panitumumabem (na podstawie sprawozdania z działalności NFZ z 2016 r.), które mogą być stosowane tylko w przypadku braku wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem, a więc wyłącznie w ramieniu interwencji. Taki rozkład jest możliwy, ale jest niepewny, a założono znacznie wyższy udział tańszego panitumumabu. W przypadku CET przyjęto, że 100% pacjentów otrzymuje monoterapię kapecytabiną (jeden z tańszych, ale nie najtańszy z możliwych schematów chemioterapii) dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, w II linii leczenia pacjenci leczeni w I linii BEW + FOLFOXIRI stosują jedynie chemioterapię, a pacjenci w I linii otrzymujący FOLFOXIRI dużo droższy schemat BEW + FOLFOX-4 (aż 10 163,74 zł za cykl). Taka sekwencja leczenia jest możliwa, ale działa w kierunku podniesienia kosztów komparatora”</i></p> <p>Wnioskodawca: Dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI tam gdzie było to możliwe wykorzystano informacje z randomizowanego badania klinicznego FIRE-3 (dla rozpatrywanej interwencji nie odnaleziono takich danych w publikacji CALGB/SWOG 80405), mając jednocześnie na uwadze zapisy obecnego (na dzień złożenia wniosku) i projektowanego programu lekowego. Różnicowanie odsetków pacjentów w II linii zależności od ramienia związane jest właśnie z zapisami obecnego i projektowanego programu lekowego, zgodnie z którymi <u>dopuszczona jest monoterapia cetuksymabem lub panitumabem w III linii leczenia, u pacjentów, którzy w I linii otrzymali BEW + FOLFIRI. Jednocześnie dla ramienia komparatora nie ma takiej możliwości.</u> Przyjęcie dla ramienia interwencji, że 100% leczonych w III linii otrzyma droższe leczenie cetuksymabem lub panitumabem jest założeniem o charakterze konserwatywnym. Sprawozdanie z działalności NFZ z 2016 r. na podstawie którego przyjęto udziały panitumumabu i cetuksymabu jest wysoce wiarygodnym źródłem danych. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z alternatywnymi odsetkami pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w II i III linii. Dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI przyjęcie, że pacjenci z</p>

	<p>ramienia komparatora stosują jedynie chemioterapię, a pacjenci z ramienia interwencji dużo droższy schemat BEW + FOLFOX-4 również wynika bezpośrednio z zapisów obecnego (na dzień złożenia wniosku) i projektowanego programu lekowego. Przy czym należy pamiętać, że nie są to wszyscy (żyjący) pacjenci, lecz wyłącznie grupa otrzymująca leczenie. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant z alternatywnymi odsetkami pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w II na ramieniu interwencji, zatem wyniki dla odmiennych warunków również są dostępne w przeprowadzonej analizie.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. str. 56/57</p>	<p>AOTMiT: <i>„Dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, czasy przebywania w poszczególnych stanach modelowano w oparciu o ekstrapolowane krzywe przeżycia i PFS, przy czym czas leczenia skorygowano w ten sposób że rzeczywiste leczenie jest krótsze od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi 0,8 czasu spędzanego w stanie PFS, ponieważ przerwanie leczenia następuje również z innych przyczyn niż progresja. Takie samo założenie przyjęto dla obu ramion, ale jest to wątpliwe, ponieważ przerwanie leczenia może następować z inną częstotliwością w ramieniu interwencji i komparatora”</i></p> <p>Wnioskodawca:</p> <p>Biorąc pod uwagę, jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, w sytuacji braku wiarygodnych danych bezpośrednio porównujących obie interwencje, przyjęcie takiego samego współczynnika dla obu ramion jest podejściem bardziej wiarygodnym, niż nieoparte na dowodach zmniejszanie/zwiększanie wartości współczynnika dla jednego z ramion.</p>
<p>Rozdz. 6.1.2. str. 63 6.3.1. Str. 70</p>	<p>AOTMiT: <i>„Wnioskodawca wyliczając populację docelową stwierdza, że „zgodnie z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego populacja wskazana we wniosku o refundację obejmuje trzy grupy chorych (wymienione w tabeli powyżej populacje P1, P2 i P3 – dop. analityka)”. Zdefiniowana przez wnioskodawcę populacja P1 zawiera w sobie pacjentów z mutacją w genie BRAF, którzy zgodnie z zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego (...) nie mogliby otrzymywać cetuksymabu (komparatora wybranego przez wnioskodawcę dla populacji P1). Wnioskodawca uzasadnia włączenie tych pacjentów tym, iż „oszacowanie populacji docelowej musi uwzględnić zapisy projektowanego programu lekowego, w szczególności kryteria włączenia do leczenia. Zgodnie z powyższym, grupa chorych z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną i która może stosować bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI została uwzględniona w oszacowaniach, wyznaczających potencjalną wielkość populacji leczonej w programie lekowym. Jednakże w rzeczywistej praktyce klinicznej, w populacji z obecną mutacją w genie BRAF, schemat bewacyzumab+FOLFIRI nie będzie stosowany (w grupie tej występuje wyłącznie leczenie bewacyzumab+FOLFOXIRI)”. Niekonsekwentne jest uwzględnianie w populacji docelowej grupy pacjentów, która ani nie może otrzymać wnioskowanej technologii, ani nie jest uwzględniana w późniejszych wyliczeniach. Wnioskodawca niekonsekwentnie wylicza wielkość populacji docelowej. Uwzględnia w niej subpopulację pacjentów z mutacją w genie BRAF, która ma otrzymywać leczenie BEW+FOLFIRI, mimo tego iż sam przytacza argument, iż „w populacji z obecną mutacją w genie BRAF, schemat bewacyzumab+FOLFIRI nie będzie stosowany (w grupie tej występuje wyłącznie leczenie bewacyzumab+FOLFOXIRI)”. ”</i></p> <p>Wnioskodawca:</p> <p>1. Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego stosowanie schematu bewacyzumab+FOLFIRI jest dopuszczone w populacji z obecną mutacją w genie BRAF. Obecnie obowiązujące zapisy programu lekowego jako jedno z kryteriów włączenia do programu wymieniają potwierdzoną obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS – w przypadku stosowania bewacyzumabu w</p>

	<p>skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI. W projektowanym programie lekowym brak jest tego zapisu, co oznacza, że schemat BEW+FOLFIRI zostanie dopuszczony między innymi do stosowania w populacji z obecną mutacją w genie BRAF.</p> <p>2. Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych schemat bewacyzumab+FOLFIRI w populacji z obecną mutacją w genie BRAF w polskiej praktyce klinicznej nie będzie stosowany pomimo zaistnienia takiej możliwości w przypadku wprowadzenia projektowanego programu lekowego.</p> <p>Zatem szacując populację docelową wskazaną we wniosku należało uwzględnić omawianą grupę, jako potencjalnie (tj. zgodnie z zapisami projektowanego programu) kwalifikującą się do leczenia, z kolei biorąc pod uwagę wskazania ekspertów klinicznych populacja ta nie była uwzględniona w dalszych kalkulacjach, tj. przy oszacowaniu ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w sytuacji scenariusza nowego, a także przy oszacowaniu faktycznej rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.</p>
<p>Rozdz. 6.1.2. str. 64 6.3. Tabela 35 6.3.1. str. 70</p>	<p>AOTMiT: <i>"Niekonsekwentne jest wykorzystywanie w różnych miejscach analizy (do oszacowania populacji docelowej i wyznaczenia udziałów w rynku) różnych odsetków pacjentów w odniesieniu do występowania mutacji genowych. W istocie jest to ta sama dana i dlatego, że jest wykorzystywana do innego rodzaju oszacowań nie może dowolnie się różnić. Przy wyliczania populacji docelowej odsetek pacjentów KRAS/NRAS/BRAF WT wynosił 36% (zgodnie z publikacją Peeters 2015), natomiast w celu „zachowania spójności pomiędzy odpowiedziami (ww. ankietowanych ekspertów – dop. analityka), a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego” przy szacowaniu udziałów w rynku wykorzystano odsetek równy 50% (źródło tej danej nie zostało podane). Nie zostało to wiarygodnie wyjaśnione przez wnioskodawcę, a ponieważ odsetek pacjentów z mutacją/bez mutacji nie może być zmienny, przynajmniej jedno z przyjętych założeń musi być błędne. Niespójność przedstawianych danych obniża ich wiarygodność.</i> <i>Na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę (bez podziału na grupy pacjentów wyodrębnione w zależności od występowania lub braku poszczególnych mutacji), następnie wnioskodawca przeprowadził obliczenia w celu wyznaczenia tych udziałów w zależności od występowania lub braku poszczególnych mutacji.</i></p> <p>Wnioskodawca: Eksperti kliniczni w ramach badania ankietowego nie wskazywali odsetka pacjentów z grup z obecnością mutacji w genach KRAS/NRAS/BRAF oraz bez obecności tych mutacji (WT). Wskazania ekspertów odnosiły się bezpośrednio do udziałów w następujących grupach, bez wskazywania na obecność lub brak obecności KRAS/NRAS/BRAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie uzupełniające z oksaliplatyną, • chorzy z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie uzupełniające bez udziału oksaliplatyny, • chorzy z rakiem jelita grubego (nowo) zdiagnozowani w IV stopniu zaawansowania choroby. <p>Wartości wskazane przez ekspertów klinicznych zostały uwzględnione w kalkulacjach kosztów całkowitych i inkrementalnych, a także wyznaczają faktyczną roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.</p> <p>Odsetki z publikacji Peeters 2015 zostały uwzględnione przy wyznaczaniu populacji docelowej wskazanej we wniosku, nie zostały jednakże użyte w kalkulacjach kosztów całkowitych i inkrementalnych, a także przy wyznaczeniu faktycznej rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.</p>
<p>Rozdział 8. Str. 74 (Uwagi do zapisów programu)</p>	<p>AOTMiT: <i>„Warto rozważyć zasadność wyodrębniania programu leczenia jelita grubego bewacyzumabem podczas gdy funkcjonuje program o takim samym co</i></p>

lekowego)	wnioskowany tytule dotyczący kompleksowo leczenia zaawansowanego nowotworu jelita grubego różnymi substancjami czynnymi. „ Wnioskodawca: Należy zaznaczyć, iż intencją Wnioskodawcy jest rozszerzenie istniejącego PL „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)” o leczenie bewacyzumabem w I linii pacjentów bez mutacji RAS oraz pacjentów z mutacją BRAF V600.
-----------	--

* 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, wykresu, strony)	Uwagi

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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.)

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

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

Bibliografia

1. Cohen R., Cervera P., Svrcek M., et al. BRAF- mutated colorectal cancer: What is the optimal strategy for treatment?. Curr. Treat. Option in Oncol. 2017 18;9



Signed by /
Podpisano przez:

Wiktor Jerzy
Janicki

Date / Data: 2018-
01-10 15:10