

Wiktor Janicki
Członek Zarządu



Krzysztof Adamcewicz
Prokurent

Pan Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. I. Krasickiego 26,
02-611 Warszawa

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

Warszawa, 2 lutego 2018 roku

Dotyczy: postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, 1 fiolka a 20 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5902768001167 we wskazaniu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.

Szanowny Panie Ministrze,

W odpowiedzi na pismo Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji otrzymane w dniu 30 stycznia br., znak: OT.4331.3.2018.TT.2 w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku: **Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, 1 fiolka a 20 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5902768001167 (dalej „Wniosek”) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”** względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) Roche Polska Sp. z o.o., (dalej „Roche Polska”) będący Wnioskodawcą, przesyła odpowiedź na uwagi do analiz, wymienione w wyżej wskazanym piśmie.

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39B

Tel. +48 22 345 1888

02-672 Warszawa
Polska

Fax +48 22 345 1874
www.roche.pl

W odniesieniu do pkt 1). przedmiotowego pisma i uwagi Agencji stwierdzającej, że analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia), przedkładam poniższe wyjaśnienia.

Nie jest prawdą, że w analizie klinicznej brak jest powyższych informacji. W części analizy klinicznej jaką w rozumieniu Rozporządzenia *de facto* **stanowi analiza problemu decyzyjnego** (§ 4 ust.1 Rozporządzenia), dokonano wyczerpującego opisu potencjalnych technologii opcjonalnych w postaci **29 leków i schematów leczenia raka płuca**, refundowanych w Polsce (Rozdział 1.7, str. 56-64).

Dalej w tym samym punkcie, Prezes Agencji wskazuje **pemetreksed** jako jeden z leków stosowanych w leczeniu raka płuca, sugerując, że jest to komparator dla ocenianego produktu Tecentriq w tym wskazaniu.

Jak wspomniano powyżej, analiza problemu decyzyjnego wymienia pemetreksed jako potencjalny komparator i zasadność uwzględnienia go w raporcie HTA została poddana szczegółowej analizie. Jednakże w wyniku przeprowadzonego doboru komparatorów, bezwzględnie oczywistym wyborem okazał się **docetaksel**, gdyż:

- zalecany jest przez polskie wytyczne praktyki klinicznej (*PUO 2014*) jako terapia leczenia zaawansowanego raka płuca, konkretnie u wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii;
- jest refundowany ze środków publicznych w całej populacji docelowej (jako lek stosowany w chemioterapii, we wskazaniu określonym kodem rozpoznania C34), bez względu na podtyp histologiczny, tj. u chorych na raka niepłasko-, jak i płaskonabłonkowego;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- dostępne są wysokiej jakości dowody kliniczne w postaci wyników badań POPLAR i OAK, w których porównywano atezolizumab z docetaksem – badania te są wysokiej jakości poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją; są to międzynarodowe, wielkośrodkowe badania przeprowadzone na dużej liczbowo populacji, o wysokiej wiarygodności; ocena jakości badań RCT za pomocą *Cochrane*

Risk of Bias Tool wykazała niskie ryzyko błędów systematycznych, ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie, wysoce obiektywny pierwszorzędowy punkt końcowy (OS), niski i zrównoważony pomiędzy grupami stopień utraty pacjentów z obserwacji oraz brak dodatkowych czynników ryzyka błędu (w tym brak możliwości zmiany terapii na inną, niż przypisana w randomizacji – tj. *cross-over*);

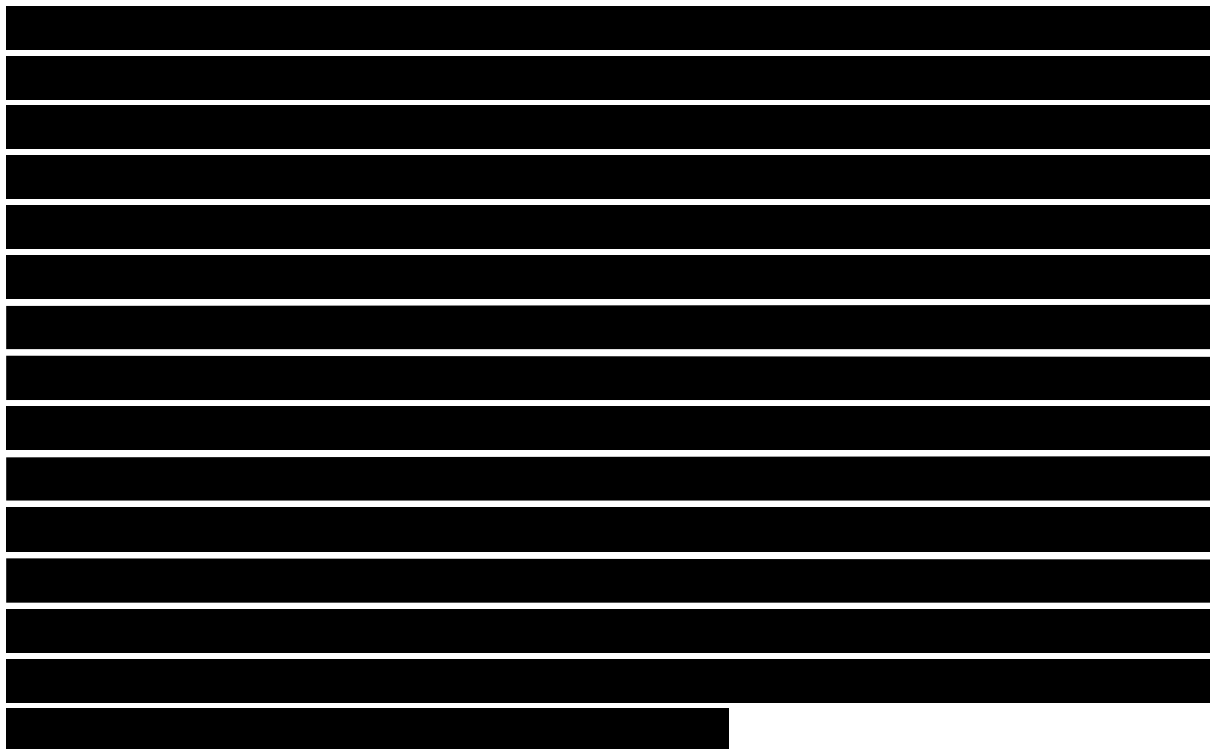
- jest to terapia zaakceptowana przez AOTMiT jako komparator dla innych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu 2 lub kolejnych linii zaawansowanego NDRP (*AWA Opdivo 2016, AWA Opdivo 2017, AWA Keytruda 2017*), przy czym w ocenach niwolumabu był to jedyny komparator (pemetreksed również został pominięty przy podobnej argumentacji), co w analizach weryfikacyjnych uznano za zasadne.

W odniesieniu do wspomnianego w piśmie Prezesa Agencji pemetreksedu, w przedłożonej analizie problemu decyzyjnego szczegółowo uzasadniono, dlaczego lek ten nie stanowi właściwego komparatora dla atezolizumabu we wnioskowanej linii leczenia - podobnie jak wiele innych terapii cytotoksycznych sporadycznie stosowanych we wnioskowanej populacji chorych. Z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (z dnia 21 grudnia 2017 r.) wynika, że we wskazaniu wnioskowanym dla leku Tecentriq, refundowanych jest szereg produktów leczniczych w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (patrz: APD Tecentriq 2018), w tym pemetreksed (przeniesiony z programu lekowego). Z tego względu podjęto próbę ustalenia, które z dostępnych leków lub ich kombinacji mogą stanowić właściwy komparator dla atezolizumabu, biorąc pod uwagę:

1. zalecenia wytycznych postępowania klinicznego,
2. rozpowszechnienie, czyli częstość stosowania w rozważanej populacji,
3. koszt terapii,
4. dowody kliniczne pozwalające porównać tę interwencję z zastosowaniem atezolizumabu.

Odnośnie wytycznych klinicznych, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2014 roku „stosowanie paklitakselu i innych – poza docetakselem i pemetreksedem – leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia”. A więc polskie wytyczne znacząco zawężają liczbę wartościowych komparatorów dla atezolizumabu. Również wytyczne zagraniczne (*National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, American Society of Clinical Oncology*) wymieniają oba te leki oraz ewentualnie gemcytabinę (NCCN). Należy jednak pamiętać, że wszystkie wytyczne podkreślają, że **pemetreksed jest możliwy do zastosowania jedynie w przypadku raka niepłaskonabłonkowego** (zgodnie z charakterystyka produktu

Alimta), a więc jego stosowanie jest dopuszczalne jedynie w części populacji docelowej dla leku Tecentriq.



Oprócz tego, biorąc pod uwagę kryterium kosztowe, okazuje się, że **pemetreksed jest interwencją znacznie droższą od docetakselu**. Koszt 21-dniowego cyklu terapii docetakselem (wg danych DGL za okres 01-10 2017) wynosi jedynie ok. 100 zł, a pemetreksedem – ok. 2 800 zł. Zatem z punktu widzenia analizy ekonomicznej, porównanie się z docetakselem **wyduje się podejściem bardziej konserwatywnym**.

Ponadto, mając na uwadze wniosek refundacyjny dla pembrolizumabu (OT.4351.38.2016), gdzie w ramach analizy klinicznej został przeprowadzona ocena porównawcza docetakselu (DOC) i pemetreksedu (PMX), przeanalizowano przedstawione w niej wyniki porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tych leków w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W analizie skuteczności klinicznej **nie wykazano** istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX a DOC dla żadnego z analizowanych punktów końcowych. W przypadku analizy bezpieczeństwa dla większości zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 1. Porównanie docetakselu z pemetreksedem u pacjentów z NDRP – wyniki metaanaliz dla OS, PFS; na podstawie AKL Keytruda 2016.

PMX	DOC	PMX vs DOC
-----	-----	------------

Nb	Mediana (95% CI)	Nk	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)	wartość p [^]
Przeżycie całkowite (OS)					
METAANALIZA (Hanna 2004 podstawowe, Vergnenegre 2011, Sun 2013 podstawowe)					
465	Zakres: 6,4–11,7 mies.	467	Zakres: 7,9–12,2 mies.	1,05 (0,90; 1,22)	0,63
METAANALIZA (Hanna 2004 przedłużone, Vergnenegre 2011, Sun 2013 przedłużone)					
465	Zakres: 6,4–11,4 mies.	467	Zakres: 8,0–11,5 mies.	1,01 (0,89; 1,16)	0,63
METAANALIZA (Hanna 2004 podstawowe, Vergnenegre 2011)					
358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	363	Zakres: 7,9–8,0 mies.	1,03 (0,87; 1,22)	0,40
METAANALIZA (Hanna 2004 przedłużone, Vergnenegre 2011)					
358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	363	Zakres: 8,0 mies.	1,01 (0,86; 1,18)	0,34
Przeżycie wolne od progresji (PFS)					
METAANALIZA (Hanna 2004, Sun 2013)					
390	Zakres: 2,8–2,9 mies.	392	Zakres 2,9–3,1 mies.	0,99 (0,85; 1,15)	0,68

[^] wartość p z testu dla heterogeniczności.

Tabela 2. Porównanie docetakselu z pemetreksedem u pacjentów z NDRP – wyniki metaanaliz dla 1-rocznego przeżycia, ORR; na podstawie AKL Keytruda 2016.

Punkt końcowy	PMX	DOC	PMX vs DOC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	wartość p [^]
Odsetki pacjentów pozostających przy życiu po 1 roku (1-year survival rate)					
METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)					
obserwacja 12 mies.	118/412 (29%)	124/418 (30%)	0,97 (0,78; 1,19)	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,81
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)					
METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014)					
Ogólna odpowiedź na	55/497 (11%)	50/502 (10%)	1,12 (0,78; 1,54)	0,01 (-0,03; 0,05)	0,52

leczenie (ORR)			1,60)	0,05)	
METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	33/339 (10%)	32/349 (9%)	1,06 (0,67; 1,68)	0,01 (-0,04; 0,05)	0,88
METAANALIZA (Sun 2013, Dong 2014)					
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	2/158 (1%)	3/153 (2%)	0,72 (0,15; 3,53)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,88
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	20/158 (13%)	5/153 (10%)	1,32 (0,71; 2,46)	0,03 (-0,04; 0,10)	0,18

^ wartość p z testu dla heterogeniczności.

Tabela 3. Porównanie docetakselu z pemetrekselem u pacjentów z NDRP – wyniki metaanaliz dla oceny bezpieczeństwa na podstawie AKL Keytruda 2016.

Punkt końcowy	PMX	DOC	PMX vs DOC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNT/NNH (95% CI)	wartość p [^]
Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia)					
METAANALIZA (Hanna 2004, Dong 2014)	38/319 (12%)	72/331 (22%)	0,55 (0,38; 0,79)	NNT=11 (7; 25)	0,52
Zdarzenia niepożądane w stopniach 3–4.					
METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)	208/340 (61%)	271/351 (77%)	0,80 (0,72; 0,88)	NNT=7 (5; 11)	0,20
Niedokrwistość w stopniach 3–4.					
METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)	17/394 (4%)	13/406 (3%)	1,34 (0,67; 2,69)	-0,002 (-0,04; 0,03)	0,30
Neutropenia w stopniach 3–4.					
METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)	22/394 (6%)	144/406 (35%)	0,16 (0,10; 0,24)	NNT=4 (3; 5)	0,39
Nudności w stopniach 3–4.					
METAANALIZA	7/319 (2%)	9/331 (3%)	0,82 (0,32; 1,12)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,1

(Hanna 2004, Dong 2014)			2,10)	0,02)	
Trombocytopenia w stopniach 3–4.					
METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)	10/394 (3%)	7/406 (2%)	1,43 (0,56; 3,62)	0,01 (-0,01; 0,03)	0,04
Zmęczenie w stopniach 3–4.					
METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)	20/340 (6%)	27/351 (8%)	0,76 (0,44; 1,32)	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,26
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem – uznane za związane z leczeniem					
METAANALIZA (Hanna 2004, Sun 2013)	32/371 (9%)	74/378 (20%)	0,45 (0,30; 0,66)	NNT=10 (7; 17)	0,56

^ wartość p z testu dla heterogeniczności.

Wykazano jedynie pewne korzyści ze stosowania pemetreksedu w kontekście niższej częstości niektórych działań niepożądanych (m.in. neutropenii 3/4 stopnia). Pomijając jednak kwestie bezpieczeństwa, **pemetreksed w analizowanym wskazaniu wydaje się lekiem o skuteczności bardzo zbliżonej do docetakselu, a jednocześnie koszt jego terapii jest wyraźnie wyższy. Z tego wynika, że wybór docetakselu, jako komparatora o skuteczności porównywalnej do pemetreksedu, a jednocześnie tańszego jest wyborem konserwatywnym i wystarczającym do wiarygodnej oceny efektywności klinicznej i ekonomicznej atezolizumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Należy tutaj nadmienić, że argument ten został przywołany i zaakceptowany przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku Opdivo, który w leczeniu II linii zaawansowanego NDRP również nie był porównywany z pemetreksedem. W piśmie Prezesa Agencji nie podano jakichkolwiek przesłanek dla których wybór komparatora dla atezolizumabu miały przebiegać według kryteriów odmiennych niż dla niwolumabu.**

Ponadto we wspomnianym uprzednio wniosku refundacyjnym dla pembrolizumabu (OT.4351.38.2016) dla porównania z pemetreksedem konieczne było wykonanie porównania pośredniego (ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z pemetreksedem). **W Analizie Weryfikacyjnej analitycy Agencji wskazali, że takie porównanie charakteryzuje się dużą niepewnością dotyczącą interpretacji uzyskanych wyników.** W przypadku uwzględniania we wniosku refundacyjnym dla atezolizumabu komparatora w postaci pemetreksedu, koniecznym byłoby również przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy lekami – co jak wskazano w AWA Keytruda 2016 – skutkowałaby poważnymi ograniczeniami wykazanymi przez AOTMiT w ocenie dla

pembrolizumabu. Porównanie pośrednie z pemetreksedem byłyby znacząco mniej wiarygodne niż bezpośrednie porównanie atezolizumabu z docetakselem przedstawione w analizie (który jest opcją tańszą i stosowaną z przeważająco większą częstością w praktyce klinicznej). Był to również jeden z argumentów, które wzięto pod uwagę podczas doboru komparatorów dla leku Tecentriq.

W procesie tym wzięto pod uwagę także wcześniejsze rozstrzygnięcia analityków Agencji w zakresie wyboru komparatorów dla innych leków o zbliżonym mechanizmie działania, ocenianych w zbliżonym wskazaniu. Stwierdzono, że z dotychczas ocenianych terapii wnioskami najbardziej zbliżonymi do przedmiotowego były wnioski o refundację niwolumabu w 2. linii leczenia NDRP (odrębnie płasko- i niepłaskonabłonkowego, bez ograniczeń dotyczących ekspresji PD-L1 – AWA nr OT.4351.16.2016 i OT.4351.2.2017). Wg przytoczonych w AWA nr OT.4351.2.2017 argumentów wnioskodawcy (s. 36), **pemetreksed jest droższy od docetakselu**, w związku z czym odstępianie od porównania jest konserwatywne dla oceny efektywności kosztów wnioskowanej terapii, ponadto jest to lek w praktyce stosowany u 2% chorych. Agencja przyjęła argumenty wnioskodawcy. **Dokładnie te same argumenty wykorzystano w przypadku niniejszego wniosku dla atezolizumabu.**

Ponadto w innych Analizach Weryfikacyjnych Agencja również uznała za zasadne wybranie jednego komparatora, a nie uwzględnianie w analizie innego leku refundowanego, ale droższego i stosowanego u niewielkiego odsetka chorych, np.:

- AWA Vectibix 2017 (OT.4351.30.2017) – za jedyny komparator dla panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX-4 wybrano schemat chemioterapii FOLFOX-4 stanowiący opcję dopuszczoną w Polsce do obrotu, refundowaną w omawianym wskazaniu, zalecaną przez wytyczne, o wyższej skuteczności i niższym koszcie niż inne rozważane opcje terapeutyczne (FOLFIRI i XELOX [CAPOX]) – wg analityków Agencji wybór komparatora był zasadny;
- AWA Ibrance 2017 (OT.4351.34.2017) – jako komparatory dla palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem wybrano letrozol i anastrozol (przedstawiciele niesteroidowych inhibitorów aromatazy), tamoksyfen i jako komparator dodatkowy eksemestan (przedstawiciel steroidowych inhibitorów aromatazy); analitycy Agencji uznali za zasadne odrzucenie octanu megestrolu i octanu medroksyprogesteronu jako potencjalnych refundowanych komparatorów dla ocenianego wskazania, które stanowią marginalny odsetek preparatów stosowanych w danym wskazaniu;
- AWA Cotellic 2016 (OT.4351.27.2016) – jako jedyny komparator wybrano monoterapię wemurafenibem; Agencja uznała wybór za zasadny – wybrany

komparator odpowiada praktyce klinicznej. Drugim lekiem o tym samym mechanizmie działania, stosowanym we wnioskowanym wskazaniu jest dabrafenib – lek ten nie został wybrany za komparator dla komimetynybu, ze względu na niewielki odsetek chorych go stosujących, oraz fakt że wnioskowana terapia ma być stosowana w połączeniu z wemurafenibem. Analitycy Agencji uznali za zasadne wybranie jako jedynego komparatora wemurafenibu.

W tej sytuacji przyjęcie, obok docetakselu, także pemetreksedu jako istotnego komparatora dla atezolizumabu **jest nieuzasadnione i nie wpłynie w żaden sposób na wnioskowanie z raportu HTA w kontekście oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq w omawianym wskazaniu.**

Wobec faktu, iż w analogicznym przypadku, jakim było nieuwzględnienie pemetreksedu w charakterze komparatora w ramach wniosku refundacyjnego dla produktu Opdivo, gdzie bardzo podobna argumentacja uzasadniająca pominięcie tego leku została zaakceptowana przez Agencję, wydaje się, że w procesie oceny wniosku dla produktu Tecentriq, brak porównania z pemetreksedem również nie powinien być przez Agencję podnoszony. Taka sytuacja może bowiem stwarzać wrażenie nieuzasadnionego, nierównego traktowania podmiotów.

Jednakże mimo powyższej argumentacji, w odpowiedzi na pkt. 2) przedmiotowego pisma Agencji, podjęto próbę kalkulacji przybliżonej wartości wskaźnika ICUR dla takiego porównania. W tym celu, w oparciu o dane z wniosku refundacyjnego dla pembrolizumabu (AWA Keytruda 2016) przyjęto założenie, że skuteczność DOC w modelu odpowiada skuteczności pemetreksedu (m.in. taki sam PFS, a więc i czas leczenia – i DOX i PMX podawany jest do progresji choroby), jednocześnie podstawiając koszt terapii PMX.

W podstawowym modelu oceniającym atezolizumab w porównaniu do docetakselu, wprowadzono następujące założenia pozwalające przeprowadzić analizę ekonomiczną dla porównania atezolizumab vs pemetreksed:

- ponieważ istnieją dowody na porównywalność PFS i OS pomiędzy docetakselem oraz pemetreksedem, w modelu przyjęto zatem, że wszystkie dane wejściowe dotyczące PFS i OS dla docetakselu będą odpowiadać danym wejściowym dotyczącym PFS i OS dla pemetreksedu (tj. wartości wprowadzone dla docetakselu zostały wykorzystane – bez modyfikacji – do oszacowania wyników zdrowotnych oraz kosztów stosowania pemetreksedu),
- istnieją dowody na pewne różnice w występowaniu ogółem zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4., przyjęto jednak upraszczająco brak różnic prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4. (tj. wartości wprowadzone dla

analizach ekonomicznych dotyczących zbliżonej populacji Keytruda AE 2016¹, Opdivo AE 2015². Należy również zauważyć, że podejście oparte na uwzględnieniu częstych zdarzeń niepożądanych nie zostało poddane krytyce w analizach weryfikacyjnych do rzeczonych prac Keytruda AE 2016 i Opdivo AE 2015.

Jednoznacznie należy podkreślić, że w analizie klinicznej wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4 była większa w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą leczoną atezolizumabem (str. 99 analizy klinicznej). Wobec powyższego uwzględnienie w modelu większej liczby zdarzeń niepożądanych mogłoby powiększyć różnicę kosztów na niekorzyść komparatora, co faworyzowałoby ocenianą interwencję i nieznacznie poprawiało wynik dla atezolizumabu.

W ocenie immunozależnych zdarzeń niepożądanych różnice między grupami (atezolizumab vs docetaksel) nie były istotne statystycznie (str. 110 analizy klinicznej). Uwzględnienie w modelu immunozależnych zdarzeń niepożądanych pociągałoby za sobą konieczność przeprowadzenia, nieraz bardzo złożonej, estymacji kosztów leczenia tych zdarzeń niepożądanych, które to koszty nie wpłynęłyby istotnie na wyniki końcowe analizy ekonomicznej. Wobec powyższego koszty tych zdarzeń niepożądanych, jako niewpływających na wyniki, nie zostały oszacowane.

W tym samym punkcie 3), dodatkowym zarzutem ze strony Agencji jest nie uwzględnienie w analizie ekonomicznej wyników badania POPLAR.

Wydaje się, że uwzględnianie w analizie ekonomicznej wyników badania POPLAR nie jest uzasadnione.

W analizie ekonomicznej obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badania OAK. Do analizy klinicznej włączono, oprócz badania OAK, również badanie POPLAR. W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki z badania OAK, jako badania posiadającego bezsporną przewagę w zakresie jakości metodologicznej:

- Badanie OAK jest randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, podczas gdy badanie POPLAR jest randomizowanym badaniem klinicznym II fazy, z czego wynika,

¹ HTA Consulting. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AE.pdf, data dostępu 02.10.2017.

² HealthQuest. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza ekonomiczna. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/AW/020_AW_3_OT-4351-2_Opdivo_rak_pluca_2017.03.29.pdf, data dostępu 02.10.2017

że do badania OAK włączono zdecydowanie większą liczbę pacjentów (850 pacjentów) w porównaniu z badaniem POPLAR (287 pacjentów).

- Średni okres obserwacji w pierwotnej analizie skuteczności był znacząco dłuższy w badaniu OAK (19 miesięcy) niż w badaniu POPLAR (13 miesięcy). Modelowanie długookresowego przeżycia w oparciu o wyniki badania OAK jest zatem bardziej wiarygodne.
- Wśród pacjentów włączonych do badania OAK było 39 chorych z Polski (w modelu wykorzystano charakterystykę pacjentów polskich włączonych do badania OAK); nie są dostępne informacje czy do badania POPLAR włączono chorych z Polski.

Przeprowadzona w analizie klinicznej metaanaliza hazardów względnych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji wskazała, że wartości hazardów względnych stanowiących wynik metaanalizy są identyczne albo niemal identyczne z wartościami hazardów względnych z badania OAK. Wyniki te są uzasadnione w świetle znacząco wyższej liczby pacjentów włączonych do badania OAK.

Model został skonstruowany w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania OAK. Na etapie przygotowywania analiz stanowiących załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq, **nie były dostępne dane z poziomu pacjenta z badania POPLAR. Wobec powyższego nie było możliwe aby w modelu uwzględnić dane z badania POPLAR poprzez skompilowanie ich z danymi z badania OAK.**

Powyższe aspekty wskazują, że wykorzystane w modelu wyniki badania OAK cechują się zdecydowanie większą wiarygodnością w porównaniu do wyników badania POPLAR. Uwzględnienie wyników z badania o niższej jakości metodologicznej wpłynęłoby ujemnie na wiarygodność wyników końcowych analizy ekonomicznej. Zdecydowano zatem o wykorzystaniu wyników analizy klinicznej w zakresie badania klinicznego stanowiącego główną podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu. W związku z powyższym należy stwierdzić, że wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej były określone na podstawie analizy klinicznej.

W odpowiedzi na pkt 4), w którym Prezes Agencji wskazuje również na rzekome pominięcie w analizie wrażliwości istotnych parametrów modelu ekonomicznego, m.in. wariantu, w którym zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, przedstawiam poniższą argumentację.

Wskazany przez Agencję wariant obliczeniowy był rozpatrywany, jednakże ze względu na specyfikę terapii immunologicznej (atezolizumab), sprowadzałby się przede wszystkim do zrównania modelowania PFS dla obu komparatorów, co niewątpliwie **faworyzowałoby atezolizumab w stosunku do docetakselu.**

Generalnie, nie licząc kosztów, parametry różniące porównywane interwencje to przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji oraz częstość zdarzeń niepożądanych. Zatem uwzględnienie tylko wartości parametrów różniących się istotnie statystycznie, oznacza przyjęcie dla atezolizumabu krzywej PFS jak dla docetakselu (oraz modyfikacje częstości niektórych działań niepożądanych).

Jednak przyjęcie, że PFS dla atezolizumabu jest równy PFS dla docetakselu, tj. nie występuje jakakolwiek różnica w przeżyciu bez progresji stoi w sprzeczności z wynikami badań klinicznych, w których wykazano, że stosowanie atezolizumabu wydłuża przeżycie bez progresji, choć różnica nie osiągnęła znamion istotności statystycznej. W badaniu OAK, rzeczywiście różnica median PFS była na niekorzyść atezolizumab, jednakże już $HR = 0,95$ (0,82; 1,10), $p = 0,4928$, wskazywał tendencję na korzyść atezolizumab. Podobny wynik uzyskano niezależnie także w badaniu POPLAR, a metaanaliza obu badań również ten fakt potwierdziła (patrz: *AKL Tecentriq 2018*). Brak istotności obserwowanej różnicy mógł wynikać nie z braku różnic w skuteczności lecz raczej być skutkiem nie wystarczająco długiego okresu obserwacji – u części pacjentów przeżycie po progresji utrzymywało się przez długi czas wobec czego w horyzoncie obserwacji badania nie zaobserwowano zdarzeń (progresja albo zgon) u wszystkich pacjentów.

Należy również wyraźnie zaznaczyć, że standardowa ocena PFS wg RECIST nie uwzględnia dynamiki i złożoności odpowiedzi immunologicznej, w której odpowiedź może się pojawić po długim okresie stabilizacji choroby lub progresji, ani charakterystycznego dla immunoterapii zjawiska tzw. pseudoprogresji (*pseudoprogression, tumor flare*), w którym zwiększenie rozmiarów guza jest przejściowe i nie stanowi wyrazu postępu procesu chorobowego (*Chiou 2015, Ettinger 2016, Wolchok 2009*). Ze względu na znaczny wpływ wczesnych progresji (w tym – pseudoprogresji) i brak odzwierciedlenia charakterystycznych dla immunoterapii długotrwałych odpowiedzi obserwowanych u części pacjentów („długi ogon” krzywej PFS; *Ettinger 2016*) mediana PFS nie jest właściwą miarą skuteczności leków z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Ocena z zastosowaniem standardowej skali RECIST może zatem dawać niepełny obraz długoterminowych korzyści z zastosowania atezolizumabu. W badaniu POPLAR problem ten badano w dodatkowej analizie, w której w ramieniu atezolizumabu uwzględniono ocenę PFS z zastosowaniem skali imRECIST (*immune-modified RECIST*) - zmodyfikowanych kryteriów RECIST, uwzględniających możliwość wystąpienia w tej grupie odpowiedzi nietypowych dla standardowych terapii cytotoksycznych, wynikających z modyfikacji odpowiedzi immunologicznej (*Mazieres 2016b*). Mediany PFS w ramieniu atezolizumabu ocenione wg kryteriów imRECIST były wyraźnie dłuższe od median PFS w grupie docetakselu, bez względu na stopień ekspresji PD-L1: 6,8 vs 3,0 mies.; 7,8 vs 2,8 mies.; 12,3 vs 3,9 mies., odpowiednio

w grupach „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, „TC2/3 lub IC2/3”, „TC3 lub IC3” i „TC0 i IC0”. Uwzględnienie specyfiki odpowiedzi guza na immunoterapię może zatem modyfikować wnioski z oceny wpływu ocenianego leczenia na PFS.

Niezależnie od potencjalnej nieadekwatności standardowych kryteriów oceny odpowiedzi do oceny skuteczności immunoterapii należy podkreślić, że pomimo braku wydłużenia PFS (według RECIST v1.1) zarówno w populacji ITT, jak i u chorych o niskiej (lub niewykrywalnej) ekspresji PD-L1, wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść zdrowotną w postaci wydłużenia całkowitego przeżycia - najważniejszego wskaźnika skuteczności wnioskowanej terapii.

Pomimo powyższej argumentacji, przeprowadzono dodatkowe obliczenia dla wariantu, w którym zrównano PFS atezolizumabu z docetakselem oraz pozostawiono różnice w działaniach niepożądanych tylko w przypadku istotnych różnic między terapiami (patrz: Tabela 1).

Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że zrównanie krzywych PFS dla obu leków znacząco poprawia wynik analizy ekonomicznej i produkt Tecentriq staje się [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS i bez RSS: dodatkowe warianty wymienione w uwagach w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych

Nr	Parametr	Wartość parametru	Wariant bez RSS								Wariant z RSS				
			Docetaksel			Atezolizumab				ICUR vs docetaksel (progowa cena zbytu netto)	Atezolizumab				ICUR vs docetaksel (progowa cena zbytu netto)
			LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty łączny	Koszt Atezolizumabu		LY	QALY	Koszty łączny	Koszt Atezolizumabu	
0	Analiza podstawowa	nie dotyczy	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	213 733,59	345 056	2,04	1,34	■	■	■
1	Przyjęcie, że PFS dla atezolizumabu = PFS dla docetakselu	PFS ATEZO = PFS Doce	1,18	0,73	20 794	2,04	1,33	192 080	176 660,76	287 510 (9 284,00)	2,04	1,33	■	■	■
2	Przyjęcie braku różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3., dla których stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic (zgodnie z tabelą 55 z analizy klinicznej).	zmęczenie, zapalenie płuc	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 512	213 733,59	345 099 (7 750,68)	2,04	1,34	■	■	■
3	Nr 1 + Nr 2	-	1,18	0,73	20 794	2,04	1,33	192 102	176 660,76	287 546 (9 281,65)	2,04	1,33	■	■	■

Zgodnie z punktem 4) pisma, kolejnym brakującym elementem analizy wrażliwości jest wariant, w którym wykluczono wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji kontynuowali terapię atezolizumabem – zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w uzgodnionym programie lekowym.

Nie są dostępne dane pozwalające wykluczyć wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji kontynuowali terapię atezolizumabem (wnioskodawca nie dysponuje wynikami odpowiedniej analizy statystycznej danych z badania OAK). Również nie są obecnie dostępne dane dowodzące, że przewaga atezolizumabu nad docetakselem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa mogłaby zostać istotnie zmniejszona w przypadku niedopuszczenia możliwości leczenia po progresji. Przyjęcie wystąpienia progresji choroby według RECIST jako decydującej o przerwaniu leczenia pozwala na zachowanie spójności z dotychczasowym programem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (obecnie jest to kryterium przerwania leczenia każdego z leków refundowanych w ramach programu, w przypadku których terapia nie określono maksymalnej liczby cykli). Harmonizacja kryteriów pomiędzy nowymi, wnioskowanymi programami, a obecnie funkcjonującym, jest rozwiązaniem, które było zalecane przez Agencję (AWA nr OT.4351.2.2017, s. 23), wobec czego w projekcie programu leczenia atezolizumabem odstąpiono od zachowania całkowitej zgodności z protokołami badań klinicznych. Ponadto wyznaczenie jednoznacznie określonego momentu zakończenia terapii zwiększa bezpieczeństwo budżetu płatnika publicznego, ograniczając ryzyko wydłużania leczenia pacjentów, u których leczenie atezolizumabem nie jest już dłużej skuteczne według kryteriów zapisanych w programie lekowym. Nie mniej jednak, możliwość kontynuacji terapii atezolizumabem mimo standardowo ocenianej progresji choroby mogłaby być korzystna z punktu widzenia leczonych pacjentów.

Dodatkowo, należy zauważyć, że w przypadku innych immunoterapii (pembrolizumab, niwolumab), również istnieje podobna kwestia, tzn. oba te leki zgodnie z protokołem badania mogły być stosowane zgodnie z decyzją lekarza pomimo stwierdzenia progresji choroby wg standardowych kryteriów. Leczenie atezolizumabem po progresji kontynuowano u 40% pacjentów w grupie ATEZO w badaniu OAK (mediana liczby cykli podanych po progresji: 3; zakres: 1-34) i również u 40% chorych w grupie ATEZO w badaniu POPLAR (Mazieres 2016a). Jeśli chodzi o niwolumab, w badaniu CheckMate 017 (Brahmer 2015) 18,5% kontynuowało leczenie mimo progresji (zakres: 0-16,3+ mies.), a w badaniu Check Mate 057 (Borghaei 2015) było to 24,3% (zakres: 0-20,5+ mies.). podobnych danych nie odnaleziono dla pembrolizomabu.

W przypadku obu leków, wnioskowane programy lekowe zakładały zatrzymanie leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby, jednakże Agencja w obu raportach z oceny (AWA

Keytruda 2016, AWA Opdivo 2016, AWA Opdivo 2017) nie wskazała powyższych rozbieżności jako istotnych, ani nie podnosiła kwestii konieczności przedstawiania obliczeń w wariantcie niezgodnym z zapisami programu lekowego.

Wydaje się, że w procesie oceny wniosku dla produktu Tecentriq przedmiotowa kwestia nie powinna być również przez Agencję podnoszona. Taka sytuacja może bowiem stwarzać wrażenie nieuzasadnionego, nierównego traktowania podmiotów.

W punkcie 4) przedmiotowego pisma, następną uwagę określa brak w analizie wrażliwości horyzontu analizy równego horyzontowi badań dla atezolizumabu, włączonych do analizy klinicznej.

Wydaje się, że ze względu iż efekty i koszty różniące w rozważanym problemie zdrowotnym ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy odpowiadający obserwacji w badaniu klinicznym OAK **jest niewystarczający i jego przyjęcie zaburzałoby wnioskowanie z analizy ekonomicznej na temat efektywności kosztów atezolizumabu.**

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont dożywności, który jest zgodny z wymaganiami minimalnymi oraz Wytycznymi AOTMiT. Wymagania minimalne mówią, że horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej jest perspektywą czasową, w której „szacowane są wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami”. Wobec powyższej definicji w przypadku gdy wyniki oraz koszty dotyczą całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywności.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w przypadku gdy wyniki oraz koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywności.

W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej rozważano alternatywną długość horyzontu czasowego (15 lat), zatem parametr dotyczący horyzontu czasowego nie został pominięty w analizie wrażliwości do analizy ekonomicznej.

Ani wymagania minimalne ani Wytyczne AOTMiT nie obligują do przeprowadzenia obliczeń, w których horyzont czasowy analizy ekonomicznej byłby równy horyzontowi badań włączonych do analizy klinicznej. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji, pochodzące z badania OAK (uwzględnione w analizie klinicznej) obejmują okres około 25 miesięcy obserwacji; w okresie tym:

- przeżycie całkowite wyniosło 28% pacjentów w ramieniu atezolizumabu oraz 14% pacjentów w ramieniu docetakselu;

- bez progresji przeżyło 8% pacjentów leczonych atezolizumabem oraz 2% pacjentów leczonych docetakselem.

Uwzględnienie horyzontu wynoszącego 25 miesięcy skutkowałoby brakiem oszacowania wyników zdrowotnych oraz kosztów wynikających z przebiegu choroby u znaczącego odsetka pacjentów (28% pacjentów w ramieniu atezolizumabu oraz 14% pacjentów w ramieniu docetakselu). **Ominięcie wyników zdrowotnych oraz kosztów u tak znacznego odsetka pacjentów sprawiłoby, że analiza nie uwzględniałaby znacznej części wyników w zakresie wyników zdrowotnych, jak i kosztów**, co stałoby w sprzeczności zarówno z Wytycznymi AOTMiT, jak i wymaganiami minimalnymi.

W odniesieniu do pkt 5), w którym stwierdza się, iż analizie ekonomicznej nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia), a także iż analizie wnioskodawcy nie wyszczególniono kosztów wnioskowanej interwencji (koszt substancji), przedstawiono jedynie koszty całkowite, załączam obliczenia uzupełniające wskazane braki.

Tabela 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS i bez RSS.

Parametr	Wartość parametru				Wariant bez RSS					Wariant z RSS				
		Docetaksel			Atezolizumab				ICUR vs docetaksel	Atezolizumab				ICUR vs docetaksel
		LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty łączny	Koszt Atezolizumabu		LY	QALY	Koszty łączny	Koszt Atezolizumabu	
Analiza podstawowa	nie dotyczy	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	213 733,59	345 056	2,04	1,34	████	████	████
Frakcja pacjentów remisji	1%	1,18	0,73	20 794	2,10	1,38	229 500	213 733,59	320 397	2,10	1,38	████	████	████
Frakcja pacjentów remisji	2%	1,18	0,73	20 794	2,17	1,43	229 516	213 733,59	298 791	2,17	1,43	████	████	████
Frakcja pacjentów remisji	3%	1,18	0,73	20 794	2,24	1,48	229 531	213 733,59	279 703	2,24	1,48	████	████	████
Frakcja pacjentów remisji	4%	1,18	0,73	20 794	2,31	1,53	229 547	213 733,59	262 714	2,31	1,53	████	████	████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Exponential	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 853	206 173,52	333 509	2,04	1,33	████	████	████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Weibull	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 854	206 174,49	333 511	2,04	1,33	████	████	████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-normal	1,18	0,74	21 784	2,04	1,33	206 826	191 278,82	311 050	2,04	1,33	████	████	████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gen Gamma	1,18	0,74	22 466	2,04	1,33	218 005	202 359,01	328 821	2,04	1,33	████	████	████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-logistic	1,18	0,74	22 216	2,04	1,33	205 888	190 351,07	309 849	2,04	1,33	████	████	████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gompertz	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 853	206 173,52	333 509	2,04	1,33	████	████	████
Użyteczności	OAK (On/Off treatment)	1,18	0,79	20 794	2,04	1,37	229 485	213 733,59	363 676	2,04	1,37	████	████	████
Użyteczności	Chouaid 2013	1,18	0,74	20 794	2,04	1,26	229 485	213 733,59	396 643	2,04	1,26	████	████	████
Dyskontowanie - koszty	0%	1,18	0,73	21 511	2,04	1,34	238 810	221 981,46	359 288	2,04	1,34	████	████	████

Dyskontowanie - QALY	0%	1,24	0,77	20 794	2,29	1,51	229 485	213 733,59	281 073	2,29	1,51	■	■	■
Dyskontowanie - koszty i QALY	0% i 0%	1,24	0,77	21 511	2,29	1,51	238 810	221 981,46	292 666	2,29	1,51	■	■	■
Dyskontowanie - koszty i QALY	5% i 5%	1,16	0,72	20 794	1,95	1,28	229 485	213 733,59	373 306	1,95	1,28	■	■	■
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	0 zł	1,18	0,73	20 236	2,04	1,34	228 392	213 733,59	344 170	2,04	1,34	■	■	■
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	29,90 zł	1,18	0,73	21 352	2,04	1,34	230 579	213 733,59	345 941	2,04	1,34	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - docetaksel	159,81 zł	1,18	0,73	19 857	2,04	1,34	229 485	213 733,59	346 605	2,04	1,34	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - docetaksel	199,76 zł	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	213 733,59	345 056	2,04	1,34	■	■	■
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	2 527,78 zł	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	225 542	213 733,59	338 537	2,04	1,34	■	■	■
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	10 387,12 zł	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	233 194	213 733,59	351 188	2,04	1,34	■	■	■
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	3 751,33 zł	1,18	0,73	17 235	2,04	1,34	229 485	213 733,59	350 941	2,04	1,34	■	■	■
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	10 387,12 zł	1,18	0,73	23 727	2,04	1,34	229 485	213 733,59	340 206	2,04	1,34	■	■	■
Koszy docetakselu	83,99 zł	1,18	0,73	20 622	2,04	1,34	229 467	213 733,59	345 310	2,04	1,34	■	■	■
Koszy docetakselu	125,99 zł	1,18	0,73	20 966	2,04	1,34	229 503	213 733,59	344 801	2,04	1,34	■	■	■
Koszt diagnostyki i monitorowania - atezolizumab	186,10 zł	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 894	213 733,59	345 732	2,04	1,34	■	■	■
Koszt opieki terminalnej	5 118,62 zł	1,18	0,73	19 587	2,04	1,34	228 332	213 733,59	345 146	2,04	1,34	■	■	■
Koszt opieki terminalnej	7 677,94 zł	1,18	0,73	22 001	2,04	1,34	230 638	213 733,59	344 965	2,04	1,34	■	■	■
Wiek	55	1,19	0,74	20 797	2,07	1,36	229 494	213 733,59	333 827	2,07	1,36	■	■	■

Wiek	65	1,18	0,73	20 790	1,99	1,30	229 473	213 733,59	361 037	1,99	1,30	■	■	■
Powierzchnia ciała	1,61	1,18	0,73	20 708	2,04	1,34	229 476	213 733,59	345 182	2,04	1,34	■	■	■
Powierzchnia ciała	1,97	1,18	0,73	20 881	2,04	1,34	229 494	213 733,59	344 927	2,04	1,34	■	■	■
Horyzont	15	1,18	0,73	20 794	1,99	1,31	229 431	213 733,58	362 657	1,99	1,31	■	■	■

W odniesieniu do pkt 6), w którym Prezes Agencji zauważa, iż pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia), w szczególności, iż w analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem, przedkładam poniższe wyjaśnienia.

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq z dostępnością refundacyjną „lek, stosowany w ramach programu lekowego”.

W analizie wpływu na budżet (str. 12 analizy) wskazano, że program lekowy wnioskowany dla atezolizumabu obejmuje populację niepokrywającą się z populacjami wyznaczonymi przez aktualne programy lekowe leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib, kryzotynib, afatynib). Wobec powyższego oraz zgodnie z art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji, atezolizumab nie może wejść do grup limitowych dla leków zawierających gefitynib, erlotynib, kryzotynib, afatynib.

W analizach klinicznej i ekonomicznej komparatorem był docetaksel, którego kategorią dostępności refundacyjnej jest „lek stosowany w ramach chemioterapii”. Kategorie dostępności refundacyjnej docetakselu oraz atezolizumabu są zatem różne i rozłączne. Utworzenie wspólnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby docetaksel i atezolizumab wymagałoby zmiany kategorii dostępności refundacyjnej wnioskowanej dla produktu leczniczego Tecentriq na kategorię „lek stosowany w ramach chemioterapii”. W analizie klinicznej wykazano, że w porównaniu z docetaksem stosowanie atezolizumabu wydłuża istotnie statystycznie przeżycie całkowite. Wobec powyższego oraz zgodnie z art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji nie jest dozwolone utworzenie wspólnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby docetaksel i atezolizumab.

Zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji dopuszcza się utworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. W analizie klinicznej wykazano, że w porównaniu z docetaksem stosowanie atezolizumabu wydłuża przeżycie całkowite (przewaga istotna statystycznie). Wobec powyższego oraz zgodnie z art. 15. ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji uzasadnione jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, utworzonej przez atezolizumab.

Zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji dopuszcza się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Produkt leczniczy Tecentriq nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia wobec czego zapisy art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.

W odpowiedzi na pkt 4), wskazujący, iż przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii, w szczególności brak danych osobowych [REDAKTOWANE] (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia), wyjaśniam, iż w odniesieniu do powyższej uwagi Agencji, uzupełniono referencję o [REDAKTOWANE]

Poniżej zamieszczono referencje wymienione w treści niniejszego pisma.

- AWA Cotellic 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cotellic (kobimetynib) we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10 C43). Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.27.2016. Data ukończenia: 14.10.2016 r.
Dostępne online:
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellic_\[kobimetynib\]_2016_10_14_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellic_[kobimetynib]_2016_10_14_BIP.pdf)
- AWA Ibrance 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.34.2017. Data ukończenia: 2 listopada 2017 r.
Dostępne online:
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_\[palbocyklib\]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_[palbocyklib]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf)
- AWA Keytruda 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.18.2017. Data ukończenia: 8 czerwca 2017 r.
Dostępne online:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/AWA/062_AWA_OT.4351.18.2017_KEYTRUDA_BIP.pdf
- AWA Opdivo 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.16.2016. Data ukończenia: 1 lipca 2016 r.
Dostępne online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc>
- AWA Opdivo 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.2.2017. Data ukończenia: 31 marca 2017 r.
Dostępne online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc>
- AWA Vectibix 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.30.2017. Data ukończenia: 6 października 2017 r.
Dostępne online:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/108/AWA/108_AWA_4351_30_2017_VECTIBIX_2017.10.06.pdf
- Chiou 2015** Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. J Clin Oncol.

2015 Nov 1;33(31):3541-3.

Ettinger 2016 Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Mar;14(3):255-64.

Mazieres 2016a (POPLAR) Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9032).

Mazieres 2016b Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting – June 3-7, 2016, Chicago, IL, USA. Poster #355. Poster pozyskany od Zleceniodawcy analizy.



Wolchok 2009 Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009 Dec 1;15(23):7412-20.