

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.22.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” nr OT.4331.22.2020

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu
.....

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

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

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.3.2, str. 31 oraz str. 32	<p><u>Dotyczy:</u> oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GOG 240: „Badanie GOG 240 zostało ocenione jako badanie o wysokim ryzyku błędu (wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki).” oraz <i>obiektywnie umiarkowany poziom wiarygodności wg skali Jadad (brak zaślepienia) badania GOG-240.” oraz „Wyniki w zakresie PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie były oceniane przez badacza, a próba nie była zaślepiena, co może być czynnikiem zakłócającym. W związku z powyższym, znaczenie wyników w tym zakresie jest ograniczone (EMA 2015, SMC 2016). Należy mieć jednak na uwadze, że PFS i odpowiedź na leczenie to drugorzędowe punkty końcowe.”</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania GOG 240 przeprowadzono za pomocą narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration, którego wyniki wskazały, że ww. badanie cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości ocenianych obszarów. W dwóch obszarach dotyczących zaślepienia oraz oceny punktów końcowych (II-rzędowych, w tym w szczególności raportowanych przez pacjenta) ryzyko oceniono jako wysokie co wynikało z faktu, że w badaniu nie zostało zastosowane zaślepienie pacjentów i lekarzy. Przy czym należy jednoznacznie podkreślić fakt, że po pierwsze wprowadzenie skutecznego zaślepienia nie było możliwe z uwagi na odmienny i charakterystyczny dla każdej z podawanych interwencji profil bezpieczeństwa, a po drugie, nie było ono kluczowe dla wiarygodności uzyskanych wyników z uwagi na fakt, że I-rzędowym punktem końcowym we wspomnianym badaniu było przeżycie całkowite, którego ocena jest mniej wrażliwa na błąd systematyczny związany z wykonaniem badania (<i>performance bias</i>). Ponadto, należy zauważyć, iż ocena profilu bezpieczeństwa a także I-rzędowego punktu końcowego w ramach analizy cząstkowej oraz analizy finalnej prowadzona była w sposób zaślepiony (ocena przez <i>Data and Safety Monitoring Board</i>).</p> <p>Warto również zwrócić uwagę, że w badaniu GOG240 przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie (ORR) oceniano zgodnie z kryteriami RECIST, na podstawie zdefiniowanej zmiany wielkości guza z wykorzystaniem technik obrazowych (TK, MRI), a pomiar musiał uwzględniać najdłuższy wymiar guza (miara obiektywna), zatem brak zaślepienia próby wydaje się mieć ograniczone znaczenie dla uzyskanych wyników odnośnie PFS i ORR. Co istotne uzyskanie spójnych rezultatów badania w zakresie I-rzędowego punktu końcowego (OS) oraz II-rzędowych punktów końcowych pozwala uznać, że uzyskane wyniki są wiarygodne, a brak zaślepienia wydaje się mieć niewielki wpływ na wiarygodność wewnętrzną wyników.</p>

<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 32</p>	<p><u>Dotyczy:</u> <i>Brak danych w zakresie długofalowych efektów dla 21 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, którzy przegrali terapię w badaniu GOG-240.</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> Zgodnie z opisem metodyki badania GOD 240 pacjenci, którzy przegrali terapię podlegali dalszej obserwacji (co 3 mies. przez pierwsze 2 lata, następnie co 6 mies. przez kolejne 3 lata lub do wystąpienia progresji choroby). Oznacza to, że losy 21 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie są znane, a chorzy Ci nie mogą być traktowani jako „utraceni z badania”, zatem wspomniana okoliczność nie stanowi ograniczenia badania.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 32</p>	<p><u>Dotyczy:</u> <i>„Pomimo, że badanie GOG-240 przeprowadzono wg. schematu 2x2 (factorial design), to nie oceniano w nim interakcji między poszczególnymi schematami leczenia, a jedynie efekty główne”.</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> W publikacji Tewari 2014, w sekcji dotyczącej opisu skuteczności zamieszczono informację, że nie obserwowano istotnych statystycznie interakcji między poszczególnymi schematami leczenia. Szczegółowy opis tej analizy przedstawiono natomiast w suplemencie do ww. publikacji</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 32</p>	<p><u>Dotyczy:</u> <i>Głównym ograniczeniem wyników badań retrospektywnych dla skuteczności praktycznej wnioskowanej interwencji jest stosunkowo mało liczne próby badań. Do ograniczeń należą także: odległy okres zbierania danych – modyfikacje praktyki klinicznej stanowią istotny czynnik, mogący wpływać na wyniki oraz brak szczegółowych danych demograficznych oraz klinicznych opisywanych przypadków.</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania w zakresie skuteczności praktycznej (Frumovitz 2016 oraz Lee 2019) to najlepsze dostępne z tego obszaru dowody naukowe. W pracy Lee 2019 uczestniczyły 52 pacjentki, które były leczone w latach 2014-2018, natomiast w badaniu Frumovitz 2016 uczestniczyło 13 pacjentek, które leczono w latach 1998-2016. Najmniejszym pod względem liczebności było zatem badanie Frumovitz 2016, przy czym należy zwrócić uwagę, że badanie to dotyczyło rzadkiego typu histologicznego, tj. neuroendokrynnego RSM, który wg danych epidemiologicznych stanowi zaledwie 2% wszystkich przypadków RSM. A zatem przeprowadzenie, dużych pod względem liczebności badań w tej subpopulacji RSM jest praktycznie niemożliwe. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane zarówno w ramach ww. badań jak również głównego badania klinicznego GOG-240 są zasadniczo spójne.</p>

Rozdz.
4.1.4, str.
32

Dotyczy:

W przypadku analiz OS oraz PFS krzywe BEV zbiegają się z krzywymi komparatora przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TOP+PTX vs TOP+PTX+BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji. Powyższa obserwacja może budzić wątpliwości co do korzystnego wpływu dodania BEV do CTH na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów otrzymujących terapię dłużej niż 2 lata. Należy jednak zwrócić uwagę, że w punktach czasowych przecięcia krzywych liczba pacjentów włączonych do analizy OS i PFS jest relatywnie niewielka. Brakuje również danych na temat pacjentów cenzurowanych, którzy zostali wykluczeni z analiz OS i PFS.

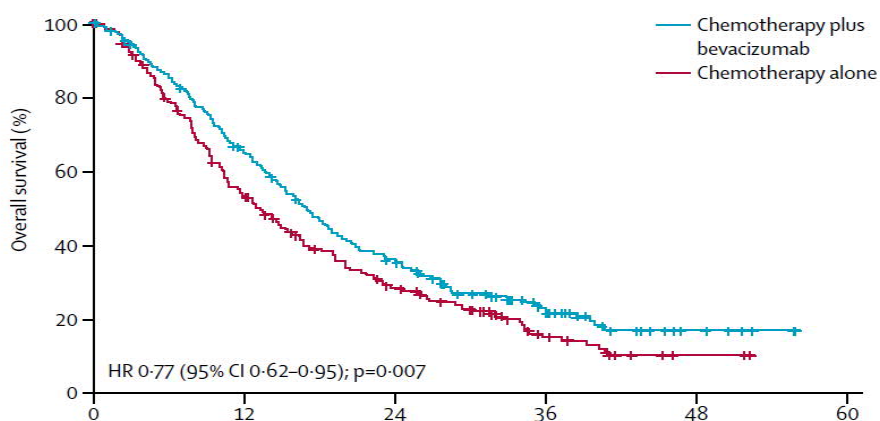
Odpowiedź:

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

Powyższe potwierdzają wyniki analizy finalnej, w której jednoznacznie wykazano, że krzywa przeżycia całkowitego dla grupy badanej (BEV) przebiega wyżej niż krzywa dla grupy kontrolnej, a obserwowany efekt utrzymuje się przez co najmniej 50 mies. Warto również zwrócić uwagę, iż dla każdego okresu obserwacji podano szczegółowe dane nt. liczby pacjentów cenzurowanych.

Wykres 1.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania CT + BEV vs CT (analiza finalna po 348 zgonach / mediana OB: bd)



Number at risk (number censored)		0	12	24	36	48	60
Chemotherapy plus bevacizumab	227 (0)	142 (9)	75 (12)	30 (31)	6 (51)	0 (57)	
Chemotherapy alone	225 (0)	114 (9)	54 (18)	17 (35)	2 (45)	0 (47)	

Dotyczy:

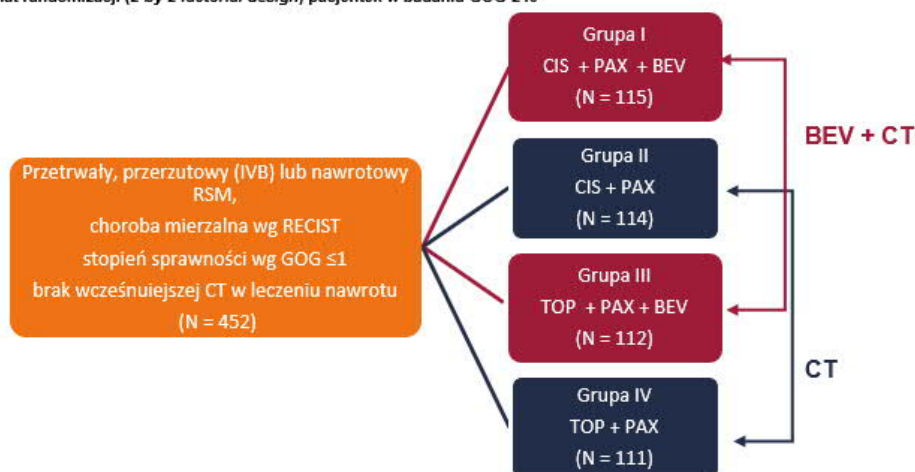
„Istotność statystyczną na korzyść wnioskowanej technologii uzyskano w podgrupie pacjentek, które w ramach CTH stosowały schemat CIS + PTX HR=0,73 (95% CI: 0,54; 0,99), natomiast wynik w podgrupie pacjentek otrzymujących schemat TOP + PTX, mimo tendencji na korzyść leczenia skojarzonego z BEV, nie przekroczył progu znamienności statystycznej HR=0.80 (95% CI: 0,59; 1,08)”.

Odpowiedź: Badanie GOG-240 zostało zaprojektowane wg schematu 2x2 (2-by 2 factorial design) do oceny dwóch porównań:

- chemioterapii skojarzonej z BEV i samej chemioterapii (CT + BEV vs CT)
- schematu opartego na cisplatynie i schematu niezawierającego cisplatyny (CIS + PAX vs TOP + PAX).

Pacjentki, spełniające kryteria włączenia do badania randomizowano do jednego z czterech ramion (Rysunek 1). W ramach 1. porównania (dodanie BEV do CT względem CT) pacjentki z grup I i III analizowano łącznie vs połączonych ramion II i IV, natomiast w ramach porównania 2. (ocena poszczególnych schematów CT) pacjentki z grup I i II analizowano łącznie względem połączonych grup III i IV.

Rysunek 1.
Schemat randomizacji (2-by 2 factorial design) pacjentek w badaniu GOG-240



Oznacza to, że badanie GOG-240 zostało zaprojektowane do porównania terapii CT+BEV względem CT ogółem a nie dla porównania poszczególnych rodzajów schematów chemioterapeutycznych. We wspomnianym badaniu wykazano, że korzystny wpływ stosowania BEV był niezależny od rodzaju stosowanej chemioterapii, a brak istotności statystycznej różnic w odniesieniu do niektórych (np. OS w podgrupie TOP + PAX, odpowiedź ogółem w grupie CIS + PAX) wynika najpewniej z niewystarczającej mocy testu statystycznego. Świadczy o tym zarówno jednakowy kierunek różnic dla każdego z punktów końcowych, jak i fakt, że dla niektórych punktów końcowych wykazano przewagę tylko w schemacie CIS + PAX (OS), podczas gdy dla innych różnica była znamienna statystycznie wyłącznie w podgrupie TOP + PAX (odpowiedź na leczenie). Potwierdzeniem tego, są również zbliżone wartości estymat dla poszczególnych podgrup oraz populacji ogólnej badania. Mając na

	uwadze powyższe można stwierdzić, że wnioski sformułowane dla populacji ogólnej są również prawdziwe dla subpopulacji wyróżnionych ze względu na rodzaj CT.

* 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.

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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