

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMIT:	
Numer:	OT.4231.6.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

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! Założone 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:

KRZYSZTOF KORNAS

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

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 2021r., poz. 523)

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 2020, poz. 1398 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 2020, poz. 1398 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
- 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.),

~~zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31c ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 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 wiąże Pani/Pana (małżonka/malżonkę, 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 świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

06.05.2021 K. KORNAS

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

06.05.2021 K. KORNAS

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p><u>Uwaga nr 1</u></p> <p>Rozdz. 4.1.4., str. 33</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 5.2.2., str. 52</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 5.4., str.57</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 11 str. 80</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 5.3., tabela 35, str. 53, wiersz 5</p> <p>„Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatore m?”</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 5.3.4 str. 56</p>	<p><u>Dotyczy komentarza Agencji nt. zachodzenia okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji</u></p> <p><i>W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ozymertynib z wybranym komparatorem w leczeniu NDRP z obecnością mutacji T790M w III i dalszych liniach leczenia. Badanie RCT Nie 2018 porównywało OZM z docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem, tj. ze schematem niefinansowanym aktualnie w Polsce, a także nie stanowiącym obecnej praktyki klinicznej według opinii ekspertów. Bewacyzumab nie jest także aktualnie zarejestrowany w UE w analizowanym wskazaniu. Na potrzeby niniejszej analizy autorzy analizy klinicznej założyli, że efekt ozymertynibu względem monochemioterapii jest co najmniej taki jak względem schematu docetaksel + bewacyzumab. Dla poparcia tego złożenia, w odpowiedzi na wezwanie ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca powołał się na retrospektywne badanie Kurishima 2017, w którym wskazano na większą skuteczność schematu docetaksel + bewacyzumab w II i dalszych liniach leczenia względem monoterapii docetakselem, ogółem w leczeniu NDRP (tj. w populacji szerszej niż wnioskowana).</i></p> <p><i>W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem (badanie Nie 2018 porównuje wnioskowaną technologię z nier refundowanych komparatorem – docetaksel + bewacyzumab). Obliczenia Agencji dotyczące ceny zbytu netto Tarisso wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono w rodz. 5.3.4</i></p> <p><i>Wnioskowaną technologię porównano z chemioterapią – zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są w monoterapii: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina. Natomiast w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej przedstawiono i wykorzystano wyniki badania Nie 2018, porównującego OZM z terapią dwulekową: docetaksel + bewacyzumab. Dodatkowy komentarz do wyboru komparator przedstawiono w rozdziale „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy:</p> <p>Wniosek refundacyjny dotyczy wskazania: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR w trzeciej i kolejnych liniach leczenia. W ramach tego wskazania, tj. wśród pacjentów z wnioskowanej populacji (tj. z mutacją T790M w genie EGFR), <u>nie ma innej zalecanej opcji terapeutycznej niż ozymertynib</u> (wnioskowana technologia). Nie ma więc „technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu” (art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).</p> <p>Jedyną opcją terapeutyczną rekomendowaną przez wytyczne europejskie i amerykańskie (ESMO, NCCN) w przypadku wystąpienia mutacji T790M w genie EGFR jest technologia, o której refundację ubiega się wnioskodawca – a finansowanie to odbywa się obecnie w ramach Ratunkowego Dostępu Do Technologii Lekowych (RDTL).</p> <p>W chwili obecnej ozymertynib nie jest stosowany w analizowanym wskazaniu poza leczeniem w ramach RDTL tylko ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak przeprowadzania testów na obecność T790M wśród pacjentów po dwóch liniach leczenia ORAZ

- brak systemowej refundacji wnioskowanej technologii w trzeciej i kolejnych liniach leczenia.

Tym samym, leczenie chorych bez uprzedniego testu na obecność mutacji T790M prowadzone jest analogicznie jak w przypadku pacjentów z negatywnym wynikiem tego testu. Oznacza to, że pacjenci otrzymują chemioterapię tylko dlatego, aby nie pozbawiać ich dostępu do jakiegokolwiek leczenia i tylko z tego względu została ona wskazana jako komparator w analizach wnioskodawcy.

W analizowanym problemie decyzyjnym dochodzi do sytuacji, w której miałyby być porównywany lek o udowodnionej skuteczności z terapią standardową (czyli chemioterapią (np. docetaksel, pemetreksedem, winorelbina lub gemcytabina), niezalecaną przez wytyczne kliniczne w przypadku wystąpienia mutacji T790M w genie EGFR), a stosowaną tylko z powodu braku alternatywy, tak aby nie pozbawiać chorego dostępu do jakiegokolwiek leczenia.

Obecność jakiegokolwiek refundowanej technologii opcjonalnej wyklucza możliwość skorzystania w ramach RDTL z terapii wnioskowanej. Z uwagi na to, iż takie wnioski o RDTL były przedmiotem oceny Agencji i zostały przez nią pozytywnie ocenione, chemioterapia nie może być uznana za właściwą opcję terapeutyczną. Dodatkowo – w związku z pozytywnymi opiniami Agencji dla ww. wniosków o RDTL wnioskodawca został wezwany przez MZ do przedłożenia wniosku refundacyjnego.

Potwierdzeniem powyższego jest fakt, że w jednej z opinii Agencji dot. zasadności finansowania ze środków publicznych ozymertynybu w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia NDRP z mutacją T790M w genie EGFR w ramach RDTL wskazano, iż „nie ma dla ocenianej technologii lekowej technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie” (str. 4 Opinii nr 55/2020 z dnia 25 maja 2020 r.).

Nie można zatem z całą stanowczością uznać, iż chemioterapia jest terapią opcjonalną.

W chwili obecnej nie istnieje żadna opcjonalna technologia refundowana wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku (tj. „*technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowana w danym wskazaniu*”), ponieważ stan ten nie jest obecnie identyfikowany, a postępowanie terapeutyczne przeprowadzane jest jak w przypadku pacjentów bez mutacji T790M.

Analitycy Agencji w opinii nr: OT.422.43.2020 sami przyznają, że dla zastosowania ozymertynybu w III linii leczenia „nie ma technologii alternatywnej (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej”, m.in., ze względu na „umiejscowienie terapii jednolekowej pemetreksed lub docetaksel w wytycznych PTOK w ramach 2 linii leczenia”. Kalkulacje Agencji przedstawione w 5.3.4. wydają się zatem stać w sprzeczności ze wcześniejszymi stwierdzeniami Agencji.

Uwaga wnioskodawcy do obliczeń Agencji

Agencja wskazuje, że „UCZ oszacowana przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka oszacowana na podstawie art. 13 ust 3 UCZ za jedną tabletkę 80 mg produktu Tagrisso wyniosła ██████████ podczas gdy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym koszt jednej tabletki 80 mg produktu Tagrisso z uwzględnieniem RSS wynosi ██████████ zł.”

We wspomnianym fragmencie skalkulowano cenę progową Tagrisso która nie odzwierciedla innowacyjności ocenianej technologii oraz dostępnych dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii. Taka cena progowa odzwierciedla koszt zakupu dwóch opakowań preparatów witaminowych, a nie koszt zakupu wysoce skutecznego leku celowanego jakim jest ozymertynyb.

Co więcej - obawy budzi poprawność kalkulacji tej ceny, gdyż wskazany przez analityków koszt jednej tabletki leku Tagrisso zgodny z wnioskiem jest nieprawidłowy

(powinien wynosić [REDAKTOWANE] jak wskazuje Agencja).

Prezentacja tak niskich cen progowych dla leku Tagrisso może mieć istotne konsekwencje dla dostępności tej technologii dla pacjentów z Polski, niemających żadnej alternatywy terapeutycznej.

Podsumowując, pragnę podkreślić, że przyjęcie obliczeń Agencji dotyczących urzędowej ceny zbytu leku Tagrisso wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji stoi w sprzeczności ze stanem faktycznym (nie można uznać, że jest alternatywa terapeutyczna skoro lek wobec jej braku jest obecnie finansowany w ramach RDTL) oraz potencjalne uwzględnienie tych kalkulacji jako przesłanki wydania negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT sprawi, iż lek nie będzie mógł być stosowany w ramach RDTL (zgodnie z Ustawą o Funduszu Medycznym) i pacjenci zostaną całkowicie pozbawieni dostępu do jedynej rekomendowanej terapii.

W analizie klinicznej zidentyfikowano dodatkowo randomizowane badanie kliniczne AURA3 dowodzące przewagi klinicznej Ozymertynybu stosowanego w II linii leczenia nad stosowaniem pemetreksedu i karboplatyny/cisplatyny. Badanie to świadczy również o przewadze klinicznej wnioskowanej technologii stosowanej w kolejnych liniach leczenia, gdyż:

- a) zarówno w Analizie klinicznej, jak i w opracowaniu przygotowanym przez AOTMiT (Nr OT.422.43.2020, maj 2020) wykazano, że stosowanie ozymertynybu w II linii leczenia wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jak stosowanie ozymertynybu w kolejnych liniach leczenia. Z kolei efekt chemioterapii w kolejnych liniach leczenia ulega osłabieniu wg ankietowanych ekspertów klinicznych.
- b) Europejska Agencja Leków zarejestrowała ozymertynyb w leczeniu pacjentów z rakiem płuca opierając się przede wszystkim na wynikach badania AURA3. Niemniej jednak rejestracja nie została zawężona tylko do pacjentów mogących stosować ozymertynyb w II linii leczenia jak w tym badaniu.

Powyższe oznacza, że wyniki randomizowanego badania AURA3 świadczą o przewadze klinicznej ozymertynybu we wnioskowanym wskazaniu nad technologiami, które ze względów opisanych powyżej są m.in. w jego ramach stosowane.

Potwierdzeniem powyższych informacji są również wyniki adiestrowanego porównania pośredniego badań jednoramiennych dla ozymertynybu (AURAex, AURA2) oraz badania IMPRESS przeprowadzonego przez Mann i wsp., 2018 (DOI: 10.1007/s40261-017-0611-3). Porównanie to wykazało, że po losowej selekcji pacjentów z tych badań zapewniającej takie same zagregowane charakterystyki obydwu porównywanych grup pacjentów, stosowanie Ozymertynybu w II lub kolejnych liniach leczenia (większość pacjentów stosowała Ozymertynyb w 3 lub kolejnych liniach leczenia) zamiast chemioterapii dubletowej opartej na platynie wiąże się z istotnym przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego.

Schemat pemetreksedu i karboplatyny/cisplatyny czy chemioterapii dubletowej opartej na platynie cechować się może wyższą skutecznością niż schematy dostępne dla pacjentów z Polski (monoterapia docetakselem, pemetreksedem, winorelbina lub gemcytabiną). Oznacza to, że przewaga kliniczna ozymertynybu nad docetakselem, pemetreksedem, winorelbina lub gemcytabiną jest na co najmniej takim poziomie jak przewaga ozymertynybu wykazania w badaniu AURA3 i badaniu Mann i wsp., 2018.

Uwaga nr 2

Komentarz Agencji dotyczący wyboru technologii alternatywnych dla wnioskowanej:

<p>Rozdz. 3.6., str. 24, komentarz pod tabelą nr 10</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 6.3.1., str. 64</p>	<p><i>Chemioterapia dwulekowa oparta na platynie została wymieniona przez eksperta klinicznego jako aktualnie stosowana terapia we wnioskowanej populacji. Natomiast wytyczne, na które powołuje się wnioskodawca, wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii dwulekowej, ale w populacji innej niż wnioskowana, tj. u chorych z progresją po zastosowaniu TKI EGFR bez obecności mutacji T790M (ESMO 2020, NCCN 2021) lub u pacjentów po niepowodzeniu terapii ozymertynibem (lub pozostałymi TKI EGFR, przy czym w przypadku progresji po ich zastosowaniu i obecności T790M należy najpierw zastosować ozymertynib – NICE 2019, SEOM 2018; patrz rozdz. 3.4.1.).</i></p> <p>oraz</p> <p><i>Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanej populacji, zdaniem prof. dr hab. n. med. Krawczyka są to: chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny (aktualnie 40%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 5%); chemioterapia jednym lekiem (pemetreksed lub docetakel), (aktualnie 40%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 5%); najlepsze leczenie wspomagające - (aktualnie 20%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 15%), natomiast w opinii prof. Krzakowskiego są to: chemioterapia (aktualnie 30%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 5%); leczenie objawowe - (aktualnie 70%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 5%).</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Wybór chemioterapeutyka w dużej mierze zależy od zastosowanych wcześniej schematów leczenia. Chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny stosowana jest w 3 linii leczenia, ale wśród pacjentów u których w dwóch poprzednich liniach leczenia stosowano inhibitory kinaz tyrozynowych EGFR. Analizowana populacja uwzględnia pacjentów, u których od początku nie wdrożono zalecanej ścieżki postępowania terapeutycznego i u których ze względu na brak możliwości zastosowania ozymertynibu w I lub II linii leczenia wykorzystano inne dostępne opcje terapeutyczne, w tym chemioterapię dwulekową. U większości pacjentów z analizowanej populacji chemioterapie dwulekowe oparte na związkach platyny stosowane są na wcześniejszych liniach leczenia; w takich sytuacjach w kolejnych liniach CTH stosuje się monochemioterapię.</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej, w tym PTOK, ESMO, NCCN, ASCO nie precyzują postępowania w III i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, ponieważ taka sytuacja, w której pacjenci z obecnymi mutacjami genu <i>EGFR</i> nie otrzymali uprzednio leczenia odpowiednimi TKI-EGFR nie powinna mieć miejsca w praktyce klinicznej i wynika ona z nieprawidłowo przeprowadzonego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (np. braku możliwości przeprowadzenia testu na obecność mutacji w genie <i>EGFR</i> przed rozpoczęciem leczenia celowanego, czy opóźnione wyniki testów genetycznych przy pogarszającym się stanie klinicznym pacjenta). Wybór komparatorów w analizowanym wskazaniu oparto przede wszystkim na wskazaniach polskich ekspertów klinicznych (ankietowanych zarówno przez AOTMiT [w ramach opracowania dotyczącego zastosowania ozymertynibu w RDTL], jak i na potrzeby przygotowania analiz HTA), które w najlepszym stopniu odzwierciedlają rzeczywistą polską praktykę kliniczną. Jako podstawowe komparatory w rozpatrywanej populacji, ankietowani eksperci wskazali chemioterapie jednolekowe.</p> <p>W analizowanym wskazaniu ma miejsce sytuacja, w której miałby być porównywany lek o udowodnionej skuteczności z terapią standardową (czyli chemioterapią (np. docetakselem, pemetreksedem, winorelbina lub gemcytabiną), niezalecana przez wytyczne kliniczne w przypadku wystąpienia mutacji T790M</p>
---	--

	<p>w genie EGFR), a stosowaną tylko z powodu braku alternatywy, tak aby nie pozbawiać chorego dostępu do jakiegokolwiek leczenia.</p>
<p>Uwaga nr 3</p> <p>Rozdz. 8, str. 71, pod tabelą nr 42</p>	<p>Komentarz Agencji: <i>W porównaniu do aktualnego programu lekowego B.6., kryteria kwalifikacji do proponowanego programu nie zawierają warunku wcześniejszego leczenia z zastosowaniem TKI EGFR. Należy zauważyć, że wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso nie zawiera takiego zawężenia, natomiast warunkiem udziału w badaniach rejestracyjnych obejmujących ≥II linię leczenia (AURA3, AURA2, AURAext) było wcześniejsze leczenie TKI EGFR (także w badaniu Nie 2018). Zarówno wytyczne kliniczne jak i refundacyjne także odnoszą się do zastosowania ozymertynibu w populacji chorych z mutacją T790M EGFR po uprzednim leczeniu TKI EGFR.</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Wnioskodawca na potrzeby przedłożenia wniosku refundacyjnego, do którego złożenia został wezwany przez MZ w związku z pozytywnymi opiniami Agencji dla wniosków o RDTL, przeprowadził badanie ankietowe wśród 4 ekspertów doświadczonych w leczeniu raka płuca. Ankietowani eksperci wskazali, że jedną z grup pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii ozymertynibem we wnioskowanym wskazaniu (tj. leczeniu chorych na NDRP z mutacją T790M w genie EGFR, w III i kolejnych liniach leczenia) jest grupa chorych po przebytych co najmniej 2 liniach leczenia, u których dotychczas nie stosowano EGFR-TKI. Grupa ta uwzględnia chorych, u których ozymertynib byłby pierwszym stosowanym EGFR-TKI (pacjenci stosujący chemioterapię lub inne leki w I i II linii leczenia). Sytuacja, w której pacjenci z NDRP z obecnymi mutacjami w obrębie genu EGFR nie otrzymają terapii TKI-EGFR w ramach leczenia I rzutu jest niedoskonałością systemu opieki zdrowotnej i może wystąpić w przypadku całkowitego zaniechania diagnostyki genu EGFR przez lekarza lub bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik takiego badania przy konieczności natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Na nieprawidłowość postępowania, w którym u pacjentów z mutacjami w genie EGFR nie są stosowane TKI-EGFR w leczeniu I rzutu wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w ramach RDTL. Ankietowani na potrzeby przedłożenia wniosku refundacyjnego eksperci wskazali, że ww. grupa, w której dotychczas nie stosowano leczenia celowanego EGFR TKI jest najmniej liczna i <u>taki stan kliniczny występuje bardzo rzadko</u>. Jeden z ekspertów wskazał, że sytuacja kliniczna, w której dotychczas nie stosowano EGFR-TKI dotyczy może jedynie pacjentów z mutacją T790M jako pierwszą (<i>de novo</i>) w genie EGFR (dotyczy <u>wszystkich chorych</u> wg ankietowanego eksperta). Pozostali eksperci wskazali, że do leczenia ozymertynibem mogą kwalifikować się <u>pojedynczy pacjenci lub może ich nie być wcale</u>. Proponowany w programie lekowym zapis ma na celu umożliwienie terapii w wyjątkowych przypadkach, kiedy to ozymertynib byłby stosowany jako pierwszy lek z grupy EGFR-TKI. Także tacy pojedynczy pacjenci powinni mieć możliwość skorzystania z jedynej terapii zalecanej i rekomendowanej przez towarzystwa naukowe w przypadkach NDRP z mutacją T790M. Należy podkreślić, że zapisy programu lekowego, które uwzględniają taką możliwość zostały uprzednio skonsultowane i zaakceptowane na drodze Minister Zdrowia – Konsultant Krajowy.</p>
<p>Uwaga nr 4</p> <p>Rozdz. 5.3.1., str. 55</p> <p>oraz</p>	<p>Komentarz Agencji: Wnioskodawca nie przedstawił wariantu analizy wrażliwości wykluczającego parametry dla których nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (jakość życia, OS) oraz</p> <p><i>Analiza ekonomiczna: Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej</i></p>

znamienności statystycznej, a pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu analizy wrażliwości wykluczającego parametry dla których nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (jakość życia, OS).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W analizie ekonomicznej wykorzystano modelowanie oparte na funkcjach przeżycia wolnego od progresji lub zgonu przed progresją (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). W uproszczeniu - na podstawie wartości PFS i OS w danym punkcie czasowym określono odsetek pacjentów w stanie „Przed progresją” (jako wynik funkcji PFS) oraz w stanie „Po progresji” (różnica między wynikami funkcji OS i PFS). Badania kliniczne wykorzystane przy określeniu funkcji PFS i OS były projektowane przy uwzględnieniu PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego. Uwzględnienie PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego badania pozwala również pośrednio na ocenę wpływu technologii na OS, ale wymaga znacznie niższej liczby pacjentów włączanych do badania oraz krótszego czasu realizacji badania. Taki projekt badania umożliwia ponadto zastosowanie analizowanego leku (w tym przypadku wysoce skutecznego ozymertynibu) również wśród pacjentów z grupy kontrolnej po progresji.

Co więcej - w ramach badań klinicznych ocena jakości życia z reguły bywa przeprowadzana przede wszystkim w okresie do osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego z nielicznymi ocenami jakości życia po progresji choroby. Oznacza to, że wpływ progresji choroby na globalne wyniki badania pod postacią jakości życia (dane prezentowane z reguły w przeliczeniu na całą populację ITT) może być niereprezentatywny.

Mając powyższe na uwadze, w analizach ekonomicznych nie testowano scenariusza zakładającego różnice w PFS oraz brak różnic w jakości życia i OS. Taki scenariusz generowałby różnice w QALY pomiędzy porównywanymi interwencjami na poziomie 0 (zero). Wymagałby założenia, że pacjenci z grupy badanej (stosujący ozymertynib), dłużej żyjący przed progresją (zgodnie z wynikami badań klinicznych), po zakończeniu stosowania ozymertynibu cechowałiby się znacznie zwiększonym ryzykiem zgonu niż pacjenci po zakończeniu chemioterapii (w celu zachowania takich samych wyników OS w obydwu grupach). Analogicznie - konieczne byłoby uwzględnienie znacznie niższej jakości życia wśród pacjentów po progresji w grupie badanej względem pacjentów po progresji w grupie kontrolnej w celu zachowania takiej samej wypadkowej jakości życia.

Powyższy scenariusz (zakładający pogorszenie wyników zdrowotnych wśród chorych po zakończeniu podawania ozymertynibu względem chorych po zakończeniu chemioterapii) nie odzwierciedla w żadnym wypadku dostępnej wiedzy medycznej i dowodów naukowych. Wręcz przeciwnie - oczekuje się, że ze względu na tak korzystne wyniki zdrowotne przed progresją, pacjent będzie czerpał korzyści również po zakończeniu stosowania ozymertynibu (np. poprzez dostępność bardziej skutecznych terapii, które w grupie kontrolnej zostały wykorzystane na wcześniejszych etapach leczenia, a stosowanie ozymertynibu przesunęło możliwość wykorzystania tych terapii na kolejną linię).

Brak istotnych statystycznie różnic w OS w ramach dostępnych badań klinicznych nie jest podyktowany brakiem efektów ozymertynibu w tym zakresie, ale projektem tych badań, tj. przede wszystkim odnośnie do uwzględnienia PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego i wystąpienia zjawiska *cross-over*.

Dodatkowy efekt ozymertynibu pod postacią przedłużenia OS potwierdzają następujące aspekty:

- wyniki badania AURA3 wskazują na istotne przedłużenie PFS, czasu do następnej linii leczenia i czasu do 2. kolejnej linii leczenia oraz korzystny trend OS po zastosowaniu ozymertynibu, który jednak ze względu na powszechny efekt *cross-over* (71% chorych z grupy kontrolnej stosowało ozymertynib po progresji) nie osiągnął progu istotności statystycznej;

	<ul style="list-style-type: none"> • adjustowane pośrednie porównanie indywidualnych danych pacjentów z 3 badań klinicznych: IMPRESS, AURA2 i AURAex (analiza na podstawie grup pacjentów z badań, dopasowanych pod względem charakterystyk) wskazuje na istotne przedłużenie OS po zastosowaniu ozymertynibu w miejsce chemioterapii, zarówno w II linii leczenia ($p < 0,0001$) jak i w II i kolejnych liniach leczenia ($p < 0,0001$); • analiza dojrzałych danych OS z badania FLAURA potwierdzająca istotne statystycznie przedłużenie życia chorego po zastosowaniu ozymertynibu w miejsce EGRF-TKI starszej generacji (które są bardziej skuteczne od chemioterapii zgodnie z dostępnymi dowodami), nawet w przypadku obecności efektu <i>cross-over</i> (31% pacjentów z grupy kontrolnej stosowało ozymertynib). <p>W takiej sytuacji realizacja scenariusza, o którym wspomina Agencja nie jest zasadna.</p>
<p>Uwaga nr 5</p> <p>Rozdz. 4.1.3., str. 27</p>	<p>Komentarz Agencji: <i>Badanie AURA3 odnosi się do zastosowania ozymertynibu w II linii leczenia, tj. w linii wcześniejszej niż wnioskowane wskazanie. Ponadto badanie to stanowiło podstawę oceny produktu leczniczego Tagrisso w 2017 r. 3 Mając na uwadze powyższe, odstąpiono od przedstawiania badania AURA3 w niniejszej analizie (wyniki znajdują się w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy).</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Dostępne dowody naukowe (na co również wskazują analitycy AOTMiT w raporcie nr: OT.422.43.2020) wskazują, że stosowanie ozymertynibu w II linii leczenia wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jak stosowanie ozymertynibu w kolejnych liniach leczenia. Co więcej, rejestracja wnioskowanej technologii przez Europejską Agencję Leków, dokonana na podstawie dowodów naukowych dotyczących przede wszystkim stosowania ozymertynibu w II linii leczenia (badania AURA2 i AURA3), nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia. Wynika z tego, że dowody naukowe dla stosowania ozymertynibu w II linii leczenia wskazują również na skuteczność tego leku w kolejnych liniach leczenia.</p> <p>Przedstawienie wyników badania AURA3 w analizie klinicznej uznano za zasadne, ponieważ:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie AURA3 było jedynym zidentyfikowanym badaniem z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (RCT) zawierającym bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej ozymertynibu (stosowanego w II linii leczenia) względem terapii alternatywnej, tj. dwulekowej chemioterapii opartej na platynie w populacji pacjentów z NDRP, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; a zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku „W sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszcza się przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej”; wyniki innych badań, tj. AURA2 i AURAex wskazują, że efektywność kliniczna ozymertynibu stosowanego w \geqIII linii leczenia jest porównywalna z efektywnością ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia w zakresie między innymi: czasu przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi na leczenie, wskaźnika odpowiedzi na leczenie, odsetka pacjentów żyjących, w związku z tym można założyć, że obserwowana w ramach badania AURA 3 efektywność kliniczna ozymertynibu będzie podobna również w przypadku stosowania analizowanej interwencji w \geqIII linii leczenia.
<p>Uwaga nr 6</p>	<p>Komentarz Agencji:</p>

<p>Rozdz. 4.1.3.2., str. 31</p>	<p><i>W ramach badania Nie 2018 nie przeprowadzono analizy przeżycia całkowitego skorygowanej o wpływ cross-over, w związku z czym wnioskowanie na temat efektu w zakresie tego punktu końcowego jest ograniczone</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: W badaniu Nie i wsp 2018 zaznaczono, że w czasie ostatniej obserwacji ponad połowa pacjentów nadal żyła; przy czym nie podano dokładnej dojrzałości danych. Pomimo, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie przeżycia całkowitego (HR 0,79; 95% CI: 0,38–1,61; p = 0,551), to wartość HR<1,00 wskazuje na trend w kierunku wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w grupie stosującej ozymertynib względem grupy kontrolnej (docetaksel + bewacyzumab). Należy jednak zaznaczyć, że mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup. Interpretując wyniki OS, należy mieć na uwadze fakt, że brak różnic istotnych statystycznie może być spowodowany efektem cross over - przejścia wszystkich pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia docetakselem z bewacyzumabem do grupy stosującej ozymertynib. Nie odnaleziono żadnej publikacji dotyczącej omawianego badania Nie i wsp. 2018, w której przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego po korekcie uwzględniającej wpływ efektu cross-over na uzyskane wartości OS, a ponieważ Wnioskodawca (AstraZeneca) nie był sponsorem tego badania, nie ma również dostępu do danych nieopublikowanych w tym zakresie.</p> <p>Ze względu na <i>cross-over</i>, czyli rozpoczęcie podawania ozymertynibu pacjentom z grupy stosującej docetaksel z bewacyzumabem po wystąpieniu progresji w trakcie tego leczenia, raportowane wartości przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej są zawyżone. Wynika to z faktu, że jako kolejną linię leczenia pacjenci z grupy kontrolnej otrzymali bardziej skuteczną terapię niż dotychczas (świadczy o tym istotnie statystycznie dłuższy PFS w grupie stosującej ozymertynib niż w grupie kontrolnej), w związku z tym obserwowane wartości OS są dłuższe niż w przypadku gdyby u tych pacjentów nie zastosowano terapii ozymertynibem.</p> <p>Badanie Nie i wsp. zostało wykorzystane jako źródło danych klinicznych w analizie ekonomicznej. Na uwagę zasługuje, że brak korekty <i>cross-over</i> w analizie ekonomicznej jest niekorzystnym założeniem dla ozymertynibu, ponieważ zawyża wyniki zdrowotne w grupie chemioterapii. Oznacza to, że wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności raportowana w analizach ekonomicznych może być znacznie zawyżona z uwagi na niedoskonałości dostępnych danych klinicznych, z których najważniejszym jest efekt <i>cross-over</i> (pacjenci w grupie komparatora stosowali ozymertynib po progresji, co przełożyło się na brak istotnych różnic w przeżyciu całkowitym między grupami badania klinicznego Nie i wsp. 2018, którego wyniki uwzględniono w analizie, a dostępne dowody naukowe potwierdzają dodatkowy efekt ozymertynibu pod postacią przedłużenia życia chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca).</p> <p>Co więcej, zastosowana w analizach „kosztowa” korekta efektu <i>cross-over</i> (uwzględniono koszt ozymertynibu po progresji w grupie kontrolnej zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, zachowując korelację zużytych zasobów medycznych z efektami) wykazała, że ICUR został zredukowany:</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 20px; margin-top: 10px;"></div>
<p>Uwaga nr 7</p> <p>Rozdz. 4.1.3.2., str. 32 i 33</p>	<p>Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci zakwalifikowani do badania Nie 2018 stosowali uprzednio wyłącznie TKI EGFR pierwszej generacji (erlotynib/ gefitynib), nie stosowali natomiast afatynibu (TKI EGFR 2. generacji), który w polskiej praktyce klinicznej jest dostępny w ramach pierwszej linii leczenia. <p>Odpowiedź Wnioskodawcy:</p>

	<p>Na podstawie wyników zidentyfikowanych wysokiej jakości przeglądów systematycznych z metaanalizą [1, 2, 3] można przyjąć założenie, że afatynib wykazuje taką samą skuteczność kliniczną jak erlotynib i gefitynib (efekt klasy), w związku z czym wyniki badania Nie 2018 uznane zostały za reprezentatywne także dla pacjentów stosujących wcześniej afatynib.</p> <p>Należy ponadto zaznaczyć, że założenie o porównywalnej skuteczności erlotynibu, gefitynibu i afatynibu zostało zaakceptowane przez AOTMiT [4] w analizach dotyczących zastosowania ozymertynibu w ramach I linii leczenia NDRP, a także ocenie afatynibu przeprowadzonej przez brytyjską agencję NICE [5].</p> <p>[1] Zhang W, Wei Y, Yu D, i wsp. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2018; 97(16):e0460.</p> <p>[2] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, i wsp. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 2015; 94: 213–227.</p> <p>[3] Lin JZ, Ma SK, Wu SX, i wsp. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment? <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2018 Jul;97(30):e11569.</p> <p>[4] AWA Nr: OT.4331.7.2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/AWA/53_awa_ot.4331.7.2019_tagris_so_fosimertinibum.pdf</p> <p>[5] Fleeman N, Bagust A, Beale S, i wsp. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. <i>LRIG, University of Liverpool</i>, 2013. https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/125901/#/,</p>
<p>Uwaga nr 8 Rozdz. 4.1.3.2., str. 32 i 33</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 4.2.1.1., str. 35</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 4.3., str. 45</p>	<p>Komentarz Agencji: <i>Istnieje rozbieżność odnośnie raportowania wyników w zakresie OS w publikacji Nie 2018: autorzy publikacji podają, że mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion (co widać także na krzywych Kaplana-Meiera), zaś w innej części tekstu i w tabeli podsumowującej wyniki badania przedstawiane są wartości median OS.</i></p> <p><i>Raportowanie wyników w zakresie OS w publikacji Nie 2018 wydaje się niejasne: autorzy publikacji podają, że mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion (co widać także na krzywych Kaplana-Meiera), zaś w innej części tekstu i w tabeli podsumowującej wyniki badania przedstawiane są wartości median OS.</i></p> <p><i>Jak podają autorzy publikacji Nie 2018, wynik z zakresu OS może być zakłócony przez efekt przejścia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia docetakselem i bewacyzumabem do grupy ozymertynibu (cross-over). Według informacji zawartych w publikacji źródłowej wszyscy pacjenci z progresją w ramieniu docetaksel+bewacyzumab przeszli do grupy leczonej ozymertynibem. Analiza OS uwzględniająca korektę wpływu cross-over na wyniki nie była dostępna.</i></p> <p><i>Autorzy publikacji Nie 2018 wskazali, że w analizowanych ramionach mediana OS nie została osiągnięta, podając jednocześnie wartości median OS wynoszące 15,65 miesięcy oraz 15,29 miesięcy odpowiednio w grupie ozymertynibu i docetakselu + bewacyzumab.</i></p> <p><i>Jak podają autorzy publikacji Nie 2018, wynik z zakresu OS może być zakłócony przez efekt przejścia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia docetakselem i bewacyzumabem do grupy ozymertynibu (cross-over).</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Ograniczenia badania Nie i wsp. zakwalifikowano do podstawowych ograniczeń raportu HTA. Niemniej jednak wykorzystanie dostępnych danych w analizie ekonomicznej miało charakter konserwatywny, zawyżający inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności, gdyż wykorzystano dane kliniczne komparatora bez korekty efektu cross-over (brak możliwości wprowadzenia tej korekty ze względu na brak dostępu do danych pacjentów z badania niesponsorowanego przez</p>

	<p>AstraZeneca) oraz dotyczące komparatora (bewacyzumab + docetaksel) o prawdopodobnie wyższej skuteczności klinicznej niż schematy monoterapii aktualnie stosowane w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Efekt <i>cross-over</i>, czyli rozpoczęcie podawania ozymertynibu pacjentom z grupy stosującej docetaksel z bewacyzumabem po wystąpieniu progresji w trakcie tego leczenia, wpływa na zwiększenie wartości przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej. Wynika to z faktu, że jako kolejną linię leczenia pacjenci ci otrzymali bardziej skuteczną terapię niż dotychczas (świadczy o tym istotnie statystycznie dłuższy PFS w grupie stosującej ozymertynib niż w grupie kontrolnej), w związku z tym obserwowane wartości OS są dłuższe niż w przypadku, gdyby u tych pacjentów nie zastosowano terapii ozymertynibem.</p> <p>Odnosnie do kwestii raportowania wyników OS w badaniu Nie i wsp. W publikacji Nie i wsp. użyto skrótów myślowych, które wymagają wyjaśnienia. W abstrakcie badania znajduje się opis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Because <u>all the progressed patients in the docetaxel-bevacizumab group crossed over to the Osimertinib group</u>, there was no significant difference in the median OS between two groups at the time of last follow-up (<u>hazard ratio 0.79; 95% CI, 0.38–1.61; P=.551</u>).</i> <p>natomiast w dalszej części badania znajduje się opis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The median OS was not reached in either group.</i> <p>Oznacza to, iż brak osiągnięcia mediany OS dotyczy populacji ITT, natomiast wartości median, które zostały podane w tabeli nr 2 oraz wartość HR 0,79 odnosi się do populacji, której dotyczył <i>cross-over</i>.</p>
<p>Uwaga nr 9</p> <p>Rozdz. 5.3.1., str. 55</p>	<p>Komentarz Agencji: <i>Warto jednak zwrócić uwagę, że schemat chemioterapii, którego skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora (bewacyzumab + docetaksel) nie pokrywa się ze schematami, dla których szacowano koszty (monoterapia docetakselem, pemetreksadem, gemcytabiną i winorelbiną). W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca w oparciu o opinię ekspertów, wskazał technologię alternatywną w postaci chemioterapii stosowanej w monoterapii (DOC, PMX, GEM, WIN). Tymczasem w badaniu Nie 2018, stanowiącym źródło danych o skuteczności chemioterapii, stosowana przez pacjentów chemioterapia opierała się na schemacie dwulekowym BEV+DOC.</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Zgodnie z dostępną wiedzą medyczną należy uznać, że monochemioterapie aktualnie stosowane w Polsce cechują się skutecznością nie wyższą od stosowania bewacyzumabu z docetakselem. Wręcz przeciwnie - dostępne dowody naukowe wskazują, że dodanie bewacyzumabu może przełożyć się na lepsze wyniki zdrowotne. Informują o tym m.in. autorzy badania Nie i wsp. argumentując wybór interwencji w grupie kontrolnej. Należy równocześnie zaznaczyć, że wyłącznie ozymertynib jest zalecany w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku. Nie ma innego standardowego leczenia w tym wskazaniu, ani ujednoczonych zaleceń w zakresie rodzaju chemioterapii na tym etapie leczenia.</p> <p>W analiz wrażliwości uwzględniono schemat leczenia odzwierciedlający dane kliniczne, tj. uwzględniono koszt leczenia bewacyzumabem i docetakselem w grupie kontrolnej. Wyniki tego scenariusza były korzystne dla wnioskowanej technologii (np. ██████████).</p> <p>Powyższe potwierdza, że w analizę ekonomiczną przeprowadzono przy szeregu konserwatywnych założeń mających na celu odzwierciedlenie praktyki klinicznej w Polsce, nawet kosztem mniej korzystnych wyników analizy ekonomicznej. Niemniej jednak, nawet przy przyjęciu tych konserwatywnych założeń (tj. niższy koszt komparatora, brak korekty <i>cross-over</i>) wykazano opłacalność wnioskowanej technologii w wariacie z RSS.</p>

<p>Uwaga nr 10</p> <p>Rozdz. 6.3., tabela 39, str. 62, wiersz 5 „Czy założenia dotyczące zmian w analizowany m rynku leków zostały dobrze uzasadnione ?”</p>	<p>Komentarz Agencji: <i>W wariantach podstawowym udziały w rynku w scenariuszu nowym zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów. (TAK?)</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Mając na uwadze brak alternatywnych źródeł informacji dla stanu klinicznego wskazanego we Wniosku w analizie uwzględniono opinie 4 ekspertów doświadczonych w leczeniu raka płuca. Uwzględniono najlepsze z dostępnych źródeł informacji.</p> <p>Na uwagę zasługuję, że liczebność docelowej populacji określona w analizach jest zbieżna z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów. Może to potwierdzać, że w analizowanym problemie zdrowotnym obejmującym małą liczbę pacjentów, którzy nie mogli skorzystać z zalecanej ścieżki leczenia onkologicznego, opinie ekspertów klinicznych mają wyższą wartość niż w przypadku bardziej powszechnych i różnorodnych stanów klinicznych.</p>
---	---

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹

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

¹ 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.)

--	--

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

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.