

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

Formularz zgłaszania uwag do analiz weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	AOTM-DS-4351-03/2012
Tytuł:	Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486 oraz 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493, w ramach programu lekowego: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Ewa Grenda, General Manager Roche Polska Sp. z o.o.

Dotyczy wniosków będących przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486 oraz Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493, w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: ..~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~



¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**
- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.~~



UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

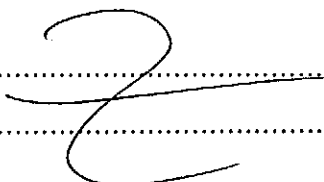
„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże 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.



⁴ niepotrzebne skreślić

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

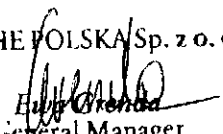
Data składania i podpis osoby składającej DKI 

Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

ROCHE POLSKA Sp. z o. o.


Hubert Orzech
General Manager

Data składania i podpis osoby składającej DKI 5. 11. 2012r.

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, str. 21	<p>Populacja w kryteriach włączenia do analizy klinicznej została zdefiniowana zgodnie z populacją docelową, która została dokładnie określona w APD. Włączono wszystkie badania, w których były wyniki dla określonej w kryteriach populacji, również w przypadku kiedy były przedstawione jako wyniki dla podgrupy. Scharakteryzowanie w ten sposób populacji docelowej nie wyklucza możliwości analizy badań dla podgrup, definiuje jedynie, że będą włączane wyniki dla określonej populacji.</p> <p>W przypadku badań jednoramiennych, nie ma komparatora, dlatego zamieszczono taką informację w kryteriach. Ponadto należy zauważyć, że badania jednoramienne poza niską wiarygodnością są często jedynymi badaniami obserwacyjnymi. Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przedstawić nie tylko efektywność eksperymentalną, ale również praktyczną. W przypadku braku badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, za najlepsze dostępne dowody należy uznać również badania jednoramienne. Zatem uzasadnione jest uwzględnienie w analizie klinicznej badań jednoramiennych.</p>
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy, str. 25.	<p>W analizie klinicznej podano medianę okresu obserwacji dla punktu końcowego: zgony (Analiza kliniczna tabela 7 str. 48). W przypadku zmiennych ciągłych czyli oceny mediany OS i PFS brak okresu obserwacji nie stanowi ograniczenia i nie wpływa na interpretację uzyskanych wyników.</p> <p>W analizie klinicznej przedstawiono wszystkie dostępne wyniki z badania <i>ICON7</i>. Dla punktów końcowych wymienionych w AWA nie było dostępnych wyników. Należy jednak podkreślić, że brak tych punktów nie był znaczącym ograniczeniem, najistotniejsze w analizie są punkty końcowe PFS i OS.</p> <p>Celem analizy klinicznej nie było porównanie BEW w dawce 7,5 i 15 mg/kg mc., a jedynie porównanie tych terapii względem komparatora. Pomimo tego, że względu na widoczne różnice w uzyskanych wynikach dla różnych dawek BEW we wnioskach analizy przedstawiono korzyści ze stosowania niższej dawki BEW. We wnioskach napisano „Przewagę BEW w obu analizowanych dawkach wykazano w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Dodatkowo dla dawki BEW 7,5 mg/kg mc. wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego”. Ponadto podkreślono, że ze względu na korzystniejsze wyniki dla przeżycia zasadne jest stosowanie w praktyce BEW w dawce 7,5 mg/kg mc.</p>
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej, str. 31	<p>W analizie klinicznej przedstawiono, iż zasadne jest uwzględnienie BEW w dawce 7,5 mg/kg mc.: „W Charakterystyce Produktu Leczniczego <i>Avastin</i>[®] dawka 7,5 mg/kg mc. została uwzględniona w opisie skuteczności klinicznej bewacyzumabu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, przedstawiono wyniki badania <i>ICON7</i>”.</p> <p>Jak opisano powyżej, celem analizy klinicznej nie było porównanie BEW w dawce 7,5 i 15 mg/kg mc a jedynie porównanie tych terapii względem komparatora. Wyniki badania <i>ICON7</i> dla prospektywnie zaplanowanej grupy chorych wysokiego ryzyka progresji, u których stosowano bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. mają zastosowanie do populacji chorych określonych kryteriami kwalifikacji do programu lekowego.</p>
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, tab. 24., str. 40	<p>Wniosek, zgodnie z propozycją programu lekowego, dotyczy finansowania leczenia bewacyzumabem pierwszej linii chorych z grupy wysokiego ryzyka progresji w oparciu o wyniki badania <i>ICON7</i>, w którym zaplanowano prospektywnie analizę wyników dla tej grupy chorych (<i>Perren i wsp., 2011</i>).</p> <p>Kryteria kwalifikacji do programu obejmują między innymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;

	<p>2. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja)</p> <p>W grupie chorych objętej leczeniem w ramach proponowanego programu lekowego stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. wydłużyło statystycznie znamienne medianę przeżycia bez progresji (PFS) o 5,9 miesiące (p<0,001) i medianę przeżycia całkowitego (OS) o 7,8 miesiące (p=0,002) (<i>Perren i wsp., 2011</i>).</p>
<p>4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, tab. 24., str. 40</p>	<p>Badanie <i>Grann 1998</i> prezentuje użyteczności dla chorych na raka jajnika ogółem bez wyszczególnienia stanów uwzględnionych w modelu (założono jednak, że dotyczy to stabilnej choroby i uwzględniono w analizie wrażliwości). Stan dotyczący choroby z przerzutami jest określony niejednoznacznie i może dotyczyć zarówno raka jajnika, raka piersi jak również obu wymienionych.</p>
<p>Obszary niepewności zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy, str. 41</p>	<p>Nie uwzględnienie ryczałtu za diagnostykę w programach lekowych pozwala na porównanie rzeczywistej różnicy w opłacalności stosowania poszczególnych technologii medycznych z wyłączeniem wpływu sposobu refundacji na inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności/użyteczności. Analiza ekonomiczna porównuje uzyskane korzyści zdrowotne oraz zasoby zużywane w związku ze stosowaniem nowej technologii oraz komparatora, a nie efektywność kosztową sposobów refundacji.</p>
<p>Obszary niepewności zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy, str. 41</p>	<p>Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu. W przypadku brania pod uwagę kosztów II linii należałoby również uwzględnić skuteczność terapii II linii oraz ich bezpieczeństwo, co nie było celem niniejszego raportu. Uwzględnienie samych kosztów byłoby podejściem niekonserwatywnym, ponieważ na podstawie wykonanego raportu wnioskować można, że bewacyzumab jest technologią o wyższej skuteczności niż komparatory.</p>
<p>Obszary niepewności zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy, str. 41</p>	<p>Zdecydowana większość chorych w badaniu GOG218 (>80%) oraz w badaniu ICON7 (>95%) należała do populacji białej. Z tego powodu parametry wagi i wzrostu przyjęte na podstawie badań powinny zostać uznane za właściwe przybliżenie (powierzchnia ciała była liczona za pomocą odpowiedniej formuły). Dodatkowo, nie odnaleziono badania grupy docelowej w populacji polskiej, a przybliżanie tej wartości na podstawie populacji generalnej byłoby nieuzasadnionym przybliżeniem (proces chorobowy może istotnie wpływać na rozważane parametry).</p>
<p>Obszary niepewności zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy, str. 41</p>	<p>Ponieważ przyjęto rozliczanie leczenia działań niepożądanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, to konieczne było jednocześnie założenie, że wszelkie środki farmakologiczne powinny zostać uwzględnione i rozliczone w ramach odpowiedniej grupy.</p>
<p>Obszary niepewności zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy, str. 41-42</p>	<p>W analizie ekonomicznej (dostarczony kalkulator) wykonano obliczenia istotności różnic w częstości występowania rozważanych działań niepożądanych (w stopniu 3. i wyższym) na podstawie danych jednostkowych. Na ich podstawie stwierdzono, że porównane technologie różnią się profilem bezpieczeństwa w zakresie artralgi oraz duszności. Tym samym nie stwierdzamy niekonsekwencji wobec założeń.</p>
<p>5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, tab. 36, str. 53</p>	<p>W analizie wpływu na budżet w scenariuszu nowym wykorzystano zarówno koszty będące wynikiem modelowania jak również koszty w II linii leczenia chorych. Ponadto, w scenariuszu istniejącym również zastosowano koszty będące wynikiem modelowania i II linii leczenia. Różnicą w podejściu pomiędzy scenariuszem "nowym" oraz "istniejącym" był szacunek kosztów wynikający ze stosowania bewacyzumabu w ramach chemioterapii niestandardowej, w której uwzględniono koszty leków zasadniczej terapii, koszty podania leków oraz koszty II linii leczenia. Jednak koszty zasadniczej terapii oraz podania leków również pochodzą z przedstawionych modeli. Pominięte koszty monitorowania mogą przyczynić się do zawyżenia wydatków inkrementalnych, lecz nie stanowią elementu różniącego ze względu na metodykę zasadniczej części modelowania kosztów w porównywanych scenariuszach.</p>
<p>6. Uwagi do proponowanego instrumentu</p>	<p>Roche Polska informuje, że ze względów formalnego ułatwienia dostępności do leczenia w ramach ocenianego programu, nie widzi przeszkód do zmiany zaproponowanej formy instrumentu dzielenia ryzyka na inną, proponowaną w analizie weryfikacyjnej.</p>

dzielenia ryzyka, str. 58	
11. Opinie ekspertów	Uwagi jednego z ekspertów odnoszą się do wyników przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji w ogólnych populacjach badań klinicznych. Należy podkreślić, że propozycja programu lekowego dotyczy pierwszej linii leczenia chorych na raka jajnika z ograniczonej kryteriami kwalifikacji grupy wysokiego ryzyka progresji. Wobec tego wyniki leczenia chorych w drugiej linii lub leczenia chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji nie dotyczą proponowanego programu lekowego

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

⁵ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)