

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

| <b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b> |   |
|--|---|
| <b>Numer:</b>  | OT.4331.3.2018  |
| <b>Tytuł:</b>  | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. |

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

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

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

**Wiktor Janicki, Członek Zarządu Roche Polska Sp. z o. o.**

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: OT.4331.3.2018

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

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

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** .....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony)   | Uwagi  |
|---|--|
| <p>Rozdział 4.1.3.2.<br/>(str. 35);<br/>oraz uwagi o<br/>podobnym<br/>wydźwięku:<br/>Rozdział 5.3.1.<br/>(str. 65-66);<br/>Rozdział 5.3.2.<br/>(str. 66);<br/>Rozdział 5.4.<br/>(str. 69);<br/>Rozdział 6.3.3.<br/>(str. 81);<br/>Rozdział 8 (str. 86),<br/>Rozdział 11 (str. 91);<br/>Rozdział 13 (str. 95).</p> | <p>Według Agencji: „W uzgodnionym z Wnioskodawcą programie lekowym, jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest: „obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST”. Brak jest możliwości kontynuowania terapii po progresji choroby stwierdzonej wg kryteriów RECIST. Warunek ten jest niezgodny z kryteriami zakończenia leczenia w badaniu POPLAR i OAK.”</p> <p><b>Uwagi do cytowanych zapisów w AWA:</b></p> <p>Przytoczone powyżej zastrzeżenie Agencji dotyczy, jak słusznie zaznaczono, <u>uzgodnionego programu lekowego</u>, czyli programu konsultowanego z ekspertami klinicznymi powołanymi przez Ministra Zdrowia oraz zaakceptowanego przez Ministra Zdrowia. Brak możliwości kontynuacji leczenia atezolizumabem po wystąpieniu progresji wg kryteriów RECIST zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego został zatem zaakceptowany przez ekspertów klinicznych i zatwierdzony przez MZ. Podobnie miało to miejsce w odniesieniu do programów lekowych dla pozostałych immunoterapii we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca, które były oceniane przez Agencję, tj. dla niwolumabu (AWA: OT.4351.16.2016, OT.4351.2.2017) oraz dla pembrolizumabu (AWA: OT.4351.38.2016, OT.4351.18.2017, OT.4351.40.2017). Jak szczegółowo opisano poniżej, także leczenie niwolumabem i pembrolizumabem mogło być kontynuowane w badaniach klinicznych pomimo wystąpienia cech progresji wg RECIST i fakt ten nie budził jakichkolwiek wątpliwości Agencji w zakresie poprawności zapisów ocenianych programów lekowych ani prawidłowości wyników analiz ekonomicznych i wpływu na budżet przedstawionych przez Wnioskodawców. Nie stanowiło to również przesłanki do przeprowadzenia przez AOTMiT obliczeń własnych ani w ramach analizy ekonomicznej, ani wpływu na budżet płatnika publicznego.</p> <p>Rozpatrywana niespójność pomiędzy protokołem badania klinicznego a zapisami uzgodnionego programu lekowego oraz założeniami analizy ekonomicznej i wpływu na budżet występowała między innymi w ocenie pembrolizumabu jako terapii mającej zastosowanie w pierwszej linii NDRP, co nie zostało podkreślone przez Analityków w AWA jako krytyczne ograniczenie wnioskowania i nie przeszkodziło w wydaniu pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT dla tej technologii medycznej (Rekomendacja nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017r). Ponadto, <b>możliwość kontynuacji immunoterapii niwolumabem (Robert 2014, Weber 2015, Larkin 2015) i pembrolizumabem (Robert 2015a, Ribas 2015) po progresji wg RECIST przewidywały również protokoły badań klinicznych z udziałem chorych na zaawansowanego czerniaka skóry, a wyniki tych badań stanowiły podstawę modelowania efektywności kosztów w analizach przedłożonych do oceny Agencji (AWA: OT-4351-52/2015 oraz OT-4351-53/2015).</b> Należy podkreślić, że problem pseudoprogresji w przypadku stosowania immunoterapii w czerniaku jest zdecydowanie bardziej wyraźny niż w raku płuca (Chiou 2015, Tanizaki 2016). Pomimo tego ograniczenia niwolumab i pembrolizumab zostały objęte refundacją w programie „Leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10</p> |

C43)", którego zapisy przewidują ocenę odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST, a wystąpienie progresji oznacza zakończenie terapii. **Mając zatem na uwadze dotychczasową praktykę w formułowaniu kryteriów wyłączenia z programu (tj. zakończenia leczenia), w tym dla immunoterapii, zarówno w ocenianych programach leczenia NDRP, jak i finansowanych już programach leczenia czerniaka oraz z uwagi na brak zastrzeżeń Agencji do niepełnej zgodności zapisów ww. programów z protokołami badań klinicznych w zakresie kryteriów przerwania leczenia, wnioskodawca ma pełne prawo oczekiwać, że wniosek o refundację atezolizumabu, w tym zapisy programu i analizy HTA, będą przez Agencję oceniane w oparciu o identyczne reguły i założenia tożsame z przyjmowanymi dotychczas w zakresie oceny pozostałych immunoterapii.** Tymczasem brak zgodności kryteriów kontynuacji terapii w proponowanym programie leczenia raka płuca z protokołami badań klinicznych został podniesiony i silnie zaakcentowany wyłącznie w analizie weryfikacyjnej dla atezolizumabu (AWA: OT.4331.3.2018), co w świetle występowania tego samego ograniczenia w ocenach niwolumabu i pembrolizumabu w leczeniu NDRP oraz czerniaka, wydaje się być postępowaniem niespójnym, niezrozumiałym i sprawia wrażenie odmiennego traktowania podmiotów przy tożsamych lub podobnych okolicznościach faktycznych.

Obecnie stosowane klasyczne leczenie przeciwnowotworowe standardowo prowadzone jest do momentu wystąpienia progresji choroby, a jej stwierdzenie traktowane jest jako brak skuteczności terapii. Odmiennie jednak wygląda sytuacja w przypadku onkologicznych immunoterapii, co może stanowić przesłankę do dyskusji nad kryteriami kontynuacji leczenia. Atezolizumab jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*), podobnie jak pozostałe 2 leki o zbliżonym mechanizmie działania oceniane przez Agencję w leczeniu NDRP (niwolumab i pembrolizumab). Ich mechanizm działania polega na reaktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, co odróżnia je od obecnie stosowanego leczenia cytotoksycznego, charakteryzującego się istotnie mniejszą skutecznością kliniczną i gorszym profilem bezpieczeństwa. Już na początku badań nad zastosowaniem immunoterapii w leczeniu onkologicznym stało się jasne, że standardowa ocena odpowiedzi 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.<sup>6</sup> Ocena z zastosowaniem standardowej skali RECIST może zatem dawać niepełny obraz długoterminowych korzyści ze stosowania atezolizumabu. Z tego względu, w głównych badaniach dla atezolizumabu (POPLAR i OAK), a także w badaniach dla niwolumabu (CheckMate 017, CheckMate 057) i pembrolizumabu (Keynote-010, Keynote-024) przewidziano możliwość kontynuacji leczenia immunologicznego pomimo wystąpienia cech ocenianej standardowo progresji choroby, a decyzja o ewentualnym wydłużeniu leczenia należała do lekarza prowadzącego i zasadniczo była uzależniona od uzyskiwania przez pacjenta korzyści z dalszego leczenia. **Takie postępowanie było możliwe w ściśle kontrolowanych warunkach badań klinicznych. Nie zostało ono jednak dotychczas jednoznacznie zaakceptowane przez wiodące towarzystwa naukowe i nie stanowi obecnie praktyki klinicznej. Np. aktualne wytyczne ESMO wciąż zalecają prowadzenie oceny w oparciu o aktualne kryteria**

<sup>6</sup> Referencje dostępne w Analizie klinicznej

RECIST (wersja 1.1), także w przypadku terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych, choć wskazują na możliwą przydatność kryteriów irRC (ESMO 2017). Zrozumiałe jest zatem, że wnioskodawca, po uzyskaniu akceptacji Ministra Zdrowia i powołanych przez Ministra Zdrowia ekspertów klinicznych, wnioskuje o refundację atezolizumabu zgodnie z aktualnymi wytycznymi (pomimo możliwości kontynuacji leczenia po progresji choroby w oparciu o skalę RECSIST 1.1. zgodnie z protokołami badań klinicznych) i przedstawia ocenę efektywności kosztów oraz wpływu na budżet odpowiadającą zapisom uzgodnionego programu lekowego. Przyjęcie w analizach HTA założeń niezgodnych z zapisami wnioskowanego programu byłoby rażącym naruszeniem wymogów obowiązującego rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań, a zapisy programu – jak przypomniano na wstępie – zostały uzgodnione z udziałem ekspertów i zatwierdzone przez Ministra Zdrowia. Ponadto wnioskodawca, ograniczając możliwość stosowania terapii atezolizumabem po wystąpieniu ocenianej standardowo progresji choroby (zgodnie ze skalą RECIST), ma na uwadze wielokrotnie podkreślaną przez Analityków Agencji, Członków Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji **konieczność zabezpieczenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia przed niekontrolowanym, nadmiernym wzrostem wydatków. W aktualnej sytuacji, w której nie ustalono jeszcze uniwersalnych, powszechnie akceptowanych kryteriów zmodyfikowanej oceny odpowiedzi, mogących stanowić alternatywę wobec RECIST, uwzględnienie odmiennego niż RECIST kryterium przerwania terapii nie uzyskałoby akceptacji ekspertów klinicznych i Ministra Zdrowia oraz zostałoby prawdopodobnie uznane za ryzykowne z perspektywy wydatków publicznych.**

Już w przypadku pierwszej oceny leczenia immunologicznego w zaawansowanym raku płuca (AWA: Opdivo, OT.4351.16.2016 z dnia 1 lipca 2016 r.), kryteria wyłączenia z wnioskowanego programu uwzględniały m.in. wystąpienie progresji choroby ocenianej według kryteriów skali RECIST 1.1., czyli odmiennie, niż w badaniu CheckMate 017. W protokole tego badania zapisano bowiem, że pacjenci leczeni niwolumabem będą mogli kontynuować terapię **pomimo wystąpienia progresji definiowanej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1**, pod warunkiem: 1) wystąpienia korzyści klinicznej w opinii badacza oraz braku szybkiej progresji choroby, 2) dobrego tolerowania leku, 3) stabilnego stanu pacjenta, 4) stosowanie immunoterapii nie opóźni zastosowania innego niezbędnego leczenia (np. przerzutów do OUN) (Rozdział 4.3.4 *Treatment beyond disease progression*, str. 48, *Brahmer 2015*). W badaniu tym ostatecznie 18,5% badanych kontynuowało leczenie niwolumabem mimo progresji (zakres: 0-16,3+ mies., *Brahmer 2015*). Tymczasem komentarz analityków Agencji do zapisów programu lekowego ocenianego w ramach tego procesu analitycznego brzmiał: „*W świetle wnioskowanego wskazania, treść uzgodnionego projektu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)” jest zgodna z przedłożonym wnioskiem, lecz wątpliwości budzi zasadność zapisów dotyczących wykonywania oznaczenia kwasu mlekowego. Powyższe jest zgodne z protokołem badania CheckMate017, jednak zgodnie z wynikami badania oraz nadesłanymi opiniami ekspertów klinicznych nie ma podstaw do wykonywania tegoż badania w ramach przedmiotowego PL.*” (Rozdział 3.1.1.1, str. 15 AWA). Ponadto, w komentarzu do oceny klinicznej (Rozdział 4.3, str. 32) Analitycy napisali, że: „*W ramach niniejszej AWA ocena skuteczności i bezpieczeństwa opierała się na badaniu CheckMate 017. Warto zwrócić uwagę, że populacja chorych włączona do tegoż badania w bardzo dużym stopniu odpowiadała populacji zdefiniowanej zapisami przedmiotowego PL.*”

Pacjenci uczestniczący mieli zaawansowany płaskonabłonkowy NDRP, przebyli wcześniej nieskuteczne leczenie systemowe (nawrót choroby po 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny), a ich stopień sprawności wg ECOG wynosił 0-1. Powyższe podnosi wiarygodność zewnętrzną badania." Agencja nie przeprowadziła również obliczeń własnych w zakresie tego parametru. Zatem w ocenie niwolumabu w 2. linii leczenia NDRP niezgodność protokołów badań klinicznych z uzgodnionym programem lekowym w odniesieniu do kryteriów przerwania leczenia nie została uznana przez Agencję za ograniczenie (w przeciwieństwie do problemu zapisów dotyczących oznaczania kwasu mlekowego).

Kolejnym lekiem z zakresu immunoterapii ocenianym przez AOTMiT w leczeniu zaawansowanego raka płuca był pembrolizumab (AWA: Keytruda, OT.4351.38.2016 z dnia 30 grudnia 2016 r.). W tym przypadku mamy do czynienia z sytuacją bardzo podobną do przedstawionej powyżej. Wnioskowane wskazanie wyraźnie obejmuje kryterium wyłączenia z programu w przypadku gdy wystąpi „*progresja choroby oceniona według aktualnych kryteriów skali RECIST*”, jednakże w badaniu Keynote-010 chorzy mogli kontynuować leczenie pomimo wystąpienia standardowych cech progresji raka płuca. W protokole badania Keynote-010 (Rozdział 5.8 *Subject Withdrawal/Discontinuation Criteria*, str. 54, *Herbst 2016*) wskazano, że chorzy muszą zakończyć leczenie, jeżeli zostanie u nich stwierdzona progresja choroby potwierdzona za pomocą *Immune-Related Response Criteria* (irRC). W przypadku braku takiego potwierdzenia progresji i gdy stan pacjenta na to pozwala, badacz mógł podjąć decyzję o kontynuowaniu leczenia do chwili potwierdzenia progresji choroby po co najmniej 28 dniach od jej podejrzenia.

Agencja nie zwróciła jednak uwagi na ten problem, stwierdzając: „*W świetle wnioskowanego wskazania, treść uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C 34)” zawęża kryteria kwalifikacji pacjentów do programu, ponieważ konieczna jest potwierdzona obecność ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych o wymaganym poziomie ekspresji PD-L1 wynoszącym co najmniej 50%. Jest to także zawężenie wobec wskazania rejestracyjnego zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda, w którym wskazane jest stosowanie leku Keytruda w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii*” (Rozdział 3.1.2.3, str. 18 AWA). Zwrócono ponadto uwagę, że czas leczenia pembrolizumabem powinien zostać ograniczony (zgodnie z protokołem badania klinicznego) do maksymalnie 2 lat, gdyż w przeciwnym razie zgodnie z uzgodnionym programem niektórzy pacjenci mogliby otrzymywać pembrolizumab dłużej niż miało to miejsce w badaniu klinicznym. Zatem wnioskowany program dla pembrolizumabu dopuszczałby stosowanie tego leku pomimo braku dowodów na jego skuteczność i bezpieczeństwo, a mimo to byłby on finansowany ze środków publicznych. Tymczasem w przypadku atezolizumabu mamy do czynienia z sytuacją odwrotną – terapia byłaby przerywana wcześniej, mimo że istniejące dowody wskazują na zasadność dalszej kontynuacji leczenia atezolizumabem. Jednakże takie podejście należy uznać za konserwatywne, zabezpieczające budżet płatnika publicznego. Warto podkreślić, że stwierdzenie powyższej rozbieżności w przypadku pembrolizumabu nie pociągnęło za sobą próby weryfikacji wpływu tego ograniczenia na wyniki analiz i nie skłoniło Analityków Agencji do przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji. Zatem, ponownie, w przypadku oceny pembrolizumabu, kwestia rozbieżności pomiędzy protokołem

badania klinicznego a zapisami uzgodnionego programu lekowego w zakresie kryterium zakończenia leczenia, nie została uznana za krytycznie istotną.

W 2017 r. ocenie ponownie został poddany wniosek refundacyjny dla leku Opdivo w NDRP (tym razem dla nowotworu o typie innym niż płaskonabłonkowy), dla którego AWA została opublikowana 31 marca 2017 r., OT.4351.2.2017). Dla tego wskazania, głównym źródłem dowodów klinicznych dla leku Opdivo jest badanie CheckMate 057, dopuszczające możliwość kontynuacji leczenia niwolumabem mimo standardowo rozumianej progresji choroby. Analogicznie jak w przypadku badania Checkmate 017, w protokole badania Checkmate 057 zapisano, że pacjenci leczeni niwolumabem będą mogli kontynuować terapię **pomimo wystąpienia progresji definiowanej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1**, pod warunkiem: 1) wystąpienia korzyści klinicznej w opinii badaczy oraz braku szybkiej progresji choroby, 2) spełnienia pozostałych kryteriów kontynuacji leczenia, 3) dobrej tolerancji leku, 4) stabilnego stanu pacjenta, 5) stosowanie immunoterapii nie opóźni zastosowania innego niezbędnego leczenia (np. przerzutów do OUN) (Rozdział 4.3.4 *Treatment beyond disease progression*, str. 48, *Borghaei 2015*).

Ostatecznie kontynuacja leczenia mimo stwierdzenia progresji w oparciu o kryteria RECIST miała miejsce u 24,3% osób (zakres: 0-20,5+ mies., *Borghaei 2015*). W rozdziale 3.1.2.1. Analitycy Agencji przeprowadzili porównanie programów lekowych w zakresie kryteriów leczenia dla niwolumabu z aktualnie refundowanymi substancjami czynnymi: gefitynibem, erlotynibem, kryzotynibem oraz (wtedy jeszcze refundowanym w ramach programu lekowego) pemetrekselem. W ramach podsumowania swojej oceny, Analitycy stwierdzili, że: „treść uzgodnionego projektu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)” jest zgodna z przedłożonym wnioskiem”, ale pewne wątpliwości związane są z innymi kwestiami dotyczącymi zapisów określających populację docelową, w tym z poziomem ekspresji PD-L1. Jednocześnie AOTMiT stwierdza, iż: **„Zdaniem analityków Agencji, tam gdzie jest to możliwe i różnice nie są powodowane względami klinicznymi, zasadna byłaby ich harmonizacja, aby uporządkować zasady prowadzenia pacjentów i zapewnić ich równe traktowanie.”** (str. 23 i 88 AWA). To już trzeci przypadek, gdzie w ocenie Agencji, rozbieżności odnośnie kryteriów zakończenia leczenia immunologicznego w raku płuca pomiędzy uzgodnionym programem lekowym, a protokołami badań klinicznych, nie zostały uznane za krytycznie istotne i nie stanowiły przesłanki do przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

Podobne okoliczności towarzyszyły ocenie wniosku refundacyjnego dla leku Keytruda, w leczeniu 1 linii zaawansowanego NDRP (AWA Keytruda, OT.4351.18.2017 z 8 czerwca 2017 r.). Jednym z kryteriów wyłączenia z uzgodnionego programu lekowego jest: „*progresja choroby oceniona według aktualnych kryteriów skali RECIST*”. Natomiast w głównym badaniu klinicznym dla pembrolizumabu (Keynote-024) pacjenci po spełnieniu określonych warunków mogli kontynuować leczenie mimo progresji choroby (*Reck 2016*). W szczególności, w protokole tego badania znajduje się zapis, że terapia pembrolizumabem powinna zostać zakończona w przypadku wystąpienia progresji zdefiniowanej kryteriami RECIST 1.1, chyba że badacze uznają, że chory odniesie korzyść kliniczną z kontynuacji leczenia i jego stan pozwala na kontynuację terapii (Rozdział 5.8 *Subject Withdrawal/Discontinuation Criteria*, str. 54, *Reck 2016*). W tym przypadku, na str. 56 AWA (Rozdział 8. Uwagi do zapisów programu lekowego), Analitycy ograniczyli się do stwierdzenia:

„Zaproponowany program lekowy został przeanalizowany przez analityków Agencji. Analitycy, podobnie jak eksperci kliniczni, nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu.” Zatem ponownie AOTMiT nie dostrzega problemu w zakresie rozbieżności kryteriów kontynuacji leczenia między programem lekowym a badaniem klinicznym, jak również nie przeprowadza obliczeń własnych, zakładających wydłużenie czasu leczenia poza progresję choroby.

Konsekwentnie, w przypadku piątej oceny leku z klasy immunoterapii raka płuca (AWA: Keytruda, OT.4351.40.2017, z dnia 23 listopada 2017 r.), która dotyczyła pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego, po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej jednej terapii (czyli analogicznie jak w 2016 r., ale w dawce mniejszej – 25 mg/ml), Analitycy Agencji nie traktują odmiennych kryteriów kontynuacji leczenia w programie lekowym jako niezgodności z dowodami klinicznymi. Sytuacja przedstawia się identycznie, jak we wszystkich 4 wyżej opisanych procesach analitycznych przeprowadzonych przez AOTMiT – kryterium programu oznaczające wyłączenie z leczenia brzmi: „*progresja choroby oceniona według aktualnych kryteriów skali RECIST*”, natomiast protokół badania klinicznego Keynote-010 dopuszczał możliwość kontynuacji terapii mimo faktu stwierdzenia progresji choroby. **W uwagach do zapisów programu lekowego, Analitycy Agencji zwracają uwagę, że: „Projekt programu lekowego jest zbieżny w stosunku do aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Powyższa uwaga AOTMiT wskazuje, że taka zbieżność zapisów jest zasadna.**

Podsumowując, w ocenach wszystkich rozpatrywanych dotychczas przez Agencję wniosków o refundację leków z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu NDRP występowała identyczna sytuacja, jak w przypadku atezolizumabu, tj. w protokołach badań klinicznych progresja choroby wg RECIST nie stanowiła bezwzględnego kryterium przerwania immunoterapii, stanowiąc jednocześnie kryterium zakończenia leczenia we wszystkich uzgodnionych programach lekowych. Ponadto, w żadnym z pięciu procesów analitycznych zrealizowanych w Agencji, nie uznano omówionych powyżej rozbieżności w zakresie kryteriów kontynuacji leczenia za krytyczne ograniczenie w kontekście oceny wiarygodności zgromadzonych dowodów naukowych. Analitycy Agencji, akceptując tym samym zaistniałą niepewność, nie zdecydowali się przeprowadzić obliczeń własnych Agencji w tym zakresie. Należy mieć na uwadze, że analogiczne ograniczenia w zakresie wiarygodności dowodów naukowych zostały uprzednio zaakceptowane przy podejmowaniu decyzji o refundacji immunoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry. Niezrozumiała jest zatem nagła zmiana podejścia w zakresie oceny znaczenia tego ograniczenia przez AOTMiT w odniesieniu do leku Tecentriq. Z powyższych przykładów jednoznacznie wynika, że prowadzenie leczenia jedynie do momentu wystąpienia progresji choroby, również w przypadku immunoterapii, uznawane jest przez Agencję jako zasadne z punktu widzenia wprowadzenia jednolitych zapisów dla wszystkich programów lekowych. Natomiast, odmienne podejście zastosowane przez Analityków Agencji, w ocenie leku Tecentriq, wskazuje że w opinii AOTMiT to raczej kryteria uzgodnionego programu lekowego powinny zostać zmienione i dostosowane do dostępnych dowodów klinicznych. W przeprowadzonych obliczeniach własnych (zarówno w ramach analizy ekonomicznej, jak i



wpływu na budżet), Agencja uwzględniła wyłącznie wariant, w którym atezolizumab byłby stosowany w populacji docelowej pomimo progresji choroby wg kryteriów RECIST, czyli wbrew kryteriom zakończenia udziału w uzgodnionym programie lekowym. Jest to wariant zupełnie nierealistyczny w kontekście realizowanych programów lekowych.

Natomiast, wyartykułowaną przez Analityków Agencji w AWA dla leku Tecentriq „niepewność w stosunku do wyników zdrowotnych uzyskiwanych przez pacjentów, którzy byliby leczeni w ramach programu lekowego”, należy uznać za cechę wspólną wszystkich leków z klasy immunoterapii. Powyższe ograniczenie dotyczy wszystkich leków, a z uwagi na brak wiarygodnej metody skorygowanie efektu zdrowotnego zgodnie z zapisami programów lekowych nie jest możliwe. Ponadto, nie są dostępne dane pozwalające wykluczyć wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji choroby (stwierdzonej w oparciu o skalę RECIST 1.1) kontynuowali immunoterapie (odpowiednie analizy statystyczne danych z poszczególnych badań klinicznych dla wszystkich immunoterapii nie zostały przeprowadzone). Natomiast w sytuacji, w której jednak możliwe byłoby uzyskanie tego typu danych, wiązałoby się to ze znacznym ograniczeniem próby z badań i tym samym obniżeniem stopnia ich wiarygodności, a w konsekwencji oznaczałoby to dalsze ograniczenia wynikające z doboru właściwego modelu OS. W związku z tym, nie można wykluczyć sytuacji, w której ostatecznie przebieg krzywych dopasowanych do wyodrębnionych danych dla podgrupy pacjentów przełożyłby się na bardziej korzystne wyniki analiz. Jednocześnie, należy podkreślić, że brak jest również dowodów, że przewaga atezolizumabu nad docetakselem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa mogłaby zostać istotnie zmniejszona w przypadku niedopuszczenia możliwości leczenia po progresji choroby. Komentarze analityków Agencji sugerują, że uzyskany w badaniu wynik w postaci przeżycia całkowitego (OS) generowany był przede wszystkim przez pacjentów kontynuujących leczenie atezolizumabem pomimo stwierdzenia progresji wg RECIST, co jest nieuprawnione w świetle zgromadzonych dowodów naukowych w tym zakresie.

**Reasumując, atezolizumab został potraktowany całkowicie odmiennie od wcześniej ocenianych immunoterapii. W obliczeniach własnych AOTMiT uwzględnił nieadekwatne do zapisów programu lekowego, zawyżone zużycie leku, co skutkuje tym, że zaprezentowany przez Agencję wynik analizy ekonomicznej jest wyższy o ponad 40% od wyniku przedstawionego przez wnioskodawcę i należy uznać za niewiarygodny w kontekście realiów uzgodnionego programu lekowego.**

Dodatkowo, należy podkreślić fakt, iż na etapie oceny zgodności analiz z wymaganiami minimalnymi Analitycy Agencji uznali pemetreksed (poza docetakselem) za właściwy komparator dla atezolizumabu. Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie z pemetreksedem wykazało, że lek Tecentriq jest terapią kosztowo efektywną, gdyż oszacowany ICUR jest o 12% niższy niż obowiązujący próg opłacalności. Jednakże Analitycy Agencji, przeprowadzając obliczenia własne, pominieli ten komparator i nie weryfikowali, jaki wpływ na wartość wskaźnika ICUR będzie miało przyjęcie wspomnianych, niezgodnych z zapisami uzgodnionego programu lekowego założeń o przedłużonym stosowaniu atezolizumabu. Takie, wybiórcze postępowanie się danymi sprawia wrażenie celowego działania na niekorzyść ocenianego leku, czego nie obserwowano w analizach weryfikacyjnych dla innych leków z klasy immunoterapii w leczeniu NDRP.

Identyczne podejście analityczne zastosowane przez Analityków Agencji w

obliczeniach własnych, w ramach analizy ekonomicznej zostało przeniesione na analizę wpływu na budżet. **Takie podejście jest zupełnie niezrozumiałe i nieuzasadnione w przypadku BIA, której celem jest oszacowanie konsekwencji finansowych wynikających z realizacji uzgodnionego programu lekowego.** Przedstawione w AWA dla leku Tecentriq wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują na wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego względem analizy podstawowej wnioskodawcy, w zakresie 27,1%-41,5% (lata I-IV zakładanej refundacji). **Prognozowany wzrost wydatków wynika z przyjęcia przez Analityków Agencji nierealistycznego i niezgodnego z zapisami programu lekowego czasu stosowania atezolizumabu, czyli kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji choroby wg kryteriów RECIST. Należy podkreślić, iż identyczne oszacowania mogłyby zostać przeprowadzone również w odniesieniu do pembrolizumabu i niwolumabu.** Dodatkowo, należy zaznaczyć, że AOTMiT nie bierze pod uwagę założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, które w żaden sposób nie faworyzują atezolizumabu i często są konserwatywne (np. udziały docelowe leku na poziomie 100%). Ponadto, oszacowania liczebności populacji docelowej w ramach analizy BIA wnioskodawcy zostały potwierdzone opiniami ekspertów.

Koncepcja przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet została przygotowana **w taki sposób, aby w najlepszym możliwym stopniu odpowiadały one kryteriom uzgodnionego programu lekowego oraz polskim realiom systemowym**, w szczególności w odniesieniu do zapisów ograniczających długość leczenia atezolizumabem do momentu wystąpienia progresji choroby. Przyjęcie wystąpienia progresji choroby według RECIST jako decydującej o przerwaniu leczenia **pozwała na zachowanie spójności z aktualnie realizowanym programem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca** (obecnie jest to kryterium przerywania leczenia każdego z leków refundowanych w ramach programu, w przypadku których nie określono maksymalnej liczby cykli terapii). Harmonizacja kryteriów pomiędzy nowymi, wnioskowanymi programami, a obecnie funkcjonującym, jest rozwiązaniem, które było zalecane przez Agencję (AWA: OT.4351.2.2017, s. 23). **Podsumowując, widoczny jest brak konsekwencji w podejściu Agencji do oceny poszczególnych leków z klasy immunoterapii, a obliczenia własne dla leku Tecentriq, przeprowadzone przez AOTMiT w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, jedynie zwiększają niepewność co do wnioskowania w zakresie zasadności objęcia refundacją ocenianej technologii.**

Referencje:

|                      |   |
|----------------------|---|
| <i>Chiou 2015</i>    | Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. J Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):3541-3  |
| <i>Tanizaki 2016</i> | Tanizaki J, Hayashi H, Kimura M, Tanaka K, Takeda M, Shimizu S, Ito A, Nakagawa K. Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression. Lung Cancer. 2016 Dec;102:44-48.   |
| <i>Robert 2014</i>   | Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082. Epub 2014 Nov 16. |
| <i>Weber 2015</i>    | Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J.   |

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
|                                   | <p><u>Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.</u><br/>Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8. Epub 2015 Mar 18.</p>   |
| Larkin 2015                       | <p>Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD.<br/>Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31.</p>  |
| Robert 2015a                      | <p>Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19.</p>  |
| Ribas 2015                        | <p>Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD, Cranmer LD, Blank CU, O'Day SJ, Ascierto PA, Salama AK, Margolin KA, Loquai C, Eigentler TK, Gangadhar TC, Carlino MS, Agarwala SS, Moschos SJ, Sosman JA, Goldinger SM, Shapira-Frommer R, Gonzalez R, Kirkwood JM, Wolchok JD, Eggermont A, Li XN, Zhou W, Zernhelt AM, Lis J, Ebbinghaus S, Kang SP, Daud A. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):908-18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2. Epub 2015 Jun 23.</p>   |
| Brahmer 2015                      | <p>Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.</p>  |
| Herbst 2016                       | <p>Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, et al. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 387(10027):1540-1550.</p>   |
| Borghaei 2015                     | <p>Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR.<br/>Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.</p>  |
| Reck 2016                         | <p>Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leibby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators.<br/>Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.</p>  |
| Rozdział 5.3.2.<br>(str. 66 i 69) | <p>Agencja wskazuje: „Według ERG NICE Tecentriq przyjęcie funkcji log-logistycznej przy wyznaczeniu funkcji przeżycia dla atezolizumabu powodowało, że wskaźniki śmiertelności wnioskowanej populacji w niektórych punktach były niższe niż wskaźniki umieralności populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii w tym samym wieku”</p> <p><b>Uwagi do cytowanych zapisów w AWA:</b></p> <p>Powyższa uwaga nie dotyczy polskiej adaptacji modelu ekonomicznego, gdyż przyjęta w modelu krzywa log-logistyczna została skorygowana o umieralność ogólną dla danego wieku i rozkładu płci w Polsce (zgodnie z tablicami trwania życia GUS za 2015 r.), tj. w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwa przeżycia (wyznaczone krzywą log-logistyczną) były wymnażane przez prawdopodobieństwa zgonu GUS w tym samym wieku. Gwarantowało to, że w każdym cyklu modelu ryzyko zgonu pacjentów w ramieniu atezolizumabu było wyższe niż w populacji ogólnej (zob. Tabela 1 i Wykres 1). Szczegóły dotyczące</p> |

wyznaczenia podstawowych krzywych przeżycia w modelu są dostępne w arkuszu „Cure S(t)” modelu ekonomicznego.

Wykres 1. Roczne prawdopodobieństwo zgonu: model ekonomiczny vs populacja ogólna Polski.

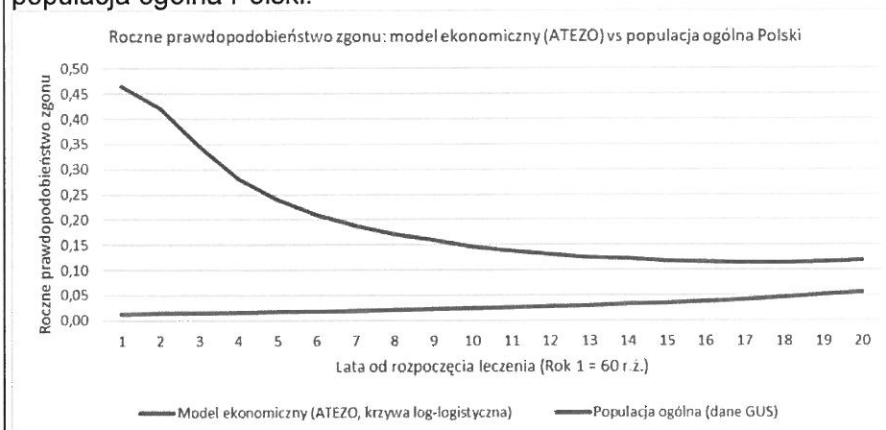


Tabela 1. Roczne prawdopodobieństwo zgonu: model ekonomiczny vs populacja ogólna Polski.

| Lata (Rok 1 = 60 r.ż.) | Prawdopodobieństwo zgonu                          |                             |
|------------------------|---|-----------------------------|
|                        | Model ekonomiczny (ATEZO, krzywa log-logistyczna) | Populacja ogólna (dane GUS) |
| 1                      | 0,464   | 0,012                       |
| 2                      | 0,421   | 0,013                       |
| 3                      | 0,345   | 0,014                       |
| 4                      | 0,282   | 0,015                       |
| 5                      | 0,241   | 0,017                       |
| 6                      | 0,211   | 0,018                       |
| 7                      | 0,188   | 0,019                       |
| 8                      | 0,171   | 0,020                       |
| 9                      | 0,160   | 0,022                       |
| 10                     | 0,146   | 0,023                       |
| 11                     | 0,137   | 0,025                       |
| 12                     | 0,130   | 0,027                       |
| 13                     | 0,125   | 0,029                       |
| 14                     | 0,123   | 0,032                       |
| 15                     | 0,118   | 0,034                       |
| 16                     | 0,116   | 0,037                       |
| 17                     | 0,115   | 0,041                       |
| 18                     | 0,115   | 0,045                       |
| 19                     | 0,116   | 0,050                       |
| 20                     | 0,120   | 0,055                       |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
|                             | Wskazana przez Analityków sytuacja zachodziłaby tylko w sytuacji przyjęcia nieskorygowanego modelu log-logistycznego, który w przedłożonej analizie nie był wykorzystywany.   |
| Rozdział 6.3.1<br>(str. 78) | <p>Agencja wskazuje: „Według ww. badania liczba pacjentów w kolejnych latach refundacji będzie wynosiła odpowiednio: 1 686 pacjentów w 1 roku refundacji, 1 704 w 2 roku refundacji, 1 722 w 3 roku refundacji i 1 740 w 4 roku refundacji. Według danych NFZ Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C34 wynosiła: 2 165 w 2014 r., 3 160 w 2015r, 3 662 w 2016 r., 2 689 w 2017 r. Dane te nie są zbieżne z danymi Wnioskodawcy.”</p> <p><b>Uwagi do cytowanych zapisów w AWA:</b></p> <p>Liczebność populacji docelowej dla leku Tecentriq, przedstawiona w analizie wnioskodawcy, odpowiada podgrupie chorych wyselekcjonowanych pod względem spełnienia kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego, co było możliwe dzięki szczegółowej analizie historii leczenia 1 441 chorych z rakiem płuca w Polsce.</p> <p>Należy podkreślić, że na str. 76 AWA Analitycy Agencji zauważają, że: „Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku jest zgodne z oszacowaniami ekspertów klinicznych.” Natomiast w opinii wnioskodawcy dane przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, na których AOTMiT opiera się podczas prowadzonego procesu analitycznego, wydają się być mało wiarygodne, gdyż NFZ w jednym piśmie zestawia: ogólną liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10 C34, liczbę pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C34 (leczonych wyłącznie w ramach chemioterapii), a następnie liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” (w podziale na poszczególne substancje czynne finansowane w ramach programu lekowego leczenia NDRP), która powinna być identyczna z liczbą pacjentów leczonych w ramach programu wg danych SMPT. <b>AOTMiT, prezentując za NFZ, różne dane w zakresie liczby pacjentów zgodnie z systemem sprawozdawczo-rozliczeniowym Funduszu vs dane wg SMPT – jedynie zwiększa niepewność w zakresie precyzyjnego oszacowania wielkości populacji docelowej, która mogłaby zostać objęta leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego.</b></p> |
|                             |   |

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

### 3. Uwagi do analiz Wnioskodawcy<sup>7</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
|---|-------|

<sup>7</sup> 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.)

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

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

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>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*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
|   |       |

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

### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
|   |       |

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



Signed by /  
Podpisano przez:

Wiktor Jerzy  
Janicki

Date / Data: 2018-  
03-15 11:35