

**Formularz zgłaszania uwag
do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz Wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.20.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Caprelsa (wandetanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”.

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. Karolkowa 30, 01-207 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 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:

Mateusz Hałdaś

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

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

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

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

Pełnomocnik Wnioskodawcy – Genzyme Europe B.V., zatrudnienie w Sanofi-Aventis Sp. z o.o. na stanowisku Market Access Lead

.....

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.4.1 str. 23	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„Wytyczne europejskie ETA określają inhibitory kinaz tyrozynowych, jako najbardziej efektywną z możliwych do zastosowania terapii, natomiast wytyczne brytyjskie BTA podkreślają, że stanowią one metodę leczenia z wyboru u tych pacjentów. Oba produkty lecznicze, wandetanib oraz kabozantynib wykazały istotną przewagę w porównaniu do placebo w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych. Większość odnalezionych wytycznych wskazuje, że chemioterapia cechuje się niską skutecznością i nie powinna być rozpatrywana w omawianym wskazaniu jako terapia pierwszego rzutu.”</i></p> <p>W odniesieniu do uwagi ATOMiT pragniemy podkreślić, że wandetanib i kabozantynib, czyli inhibitory kinaz tyrozynowych, są jedynymi zarejestrowanymi i zalecanymi przez wytyczne, ze względu na swoją skuteczność, opcjami terapeutycznymi w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.</p> <p>Wskazywany brak skuteczności lub niska skuteczność odnosi się wyłącznie do chemioterapii tradycyjnej obejmującej leki takie jak karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozydem, ifosfamidem, winblastyna, winkrystyna i winorelbina. Stosowanie tych leków w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy przekłada się na wzrost wydatków płatnika, przy jednoczesnym braku uzyskiwania dodatkowych efektów zdrowotnych. Ponadto w przeciwieństwie do innych nowotworów tarczycy w przypadku zaawansowanego raka rdzeniastego nie jest skuteczna interwencja chirurgiczna. Inhibitory kinaz tyrozynowych są zatem jedyną skuteczną opcją w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.</p>
4.1.4 (str. 33), 4.3 (str. 46), 11. (str. 83)	<p>Uwagi AOTMiT dotyczące profilu bezpieczeństwa – występowanie zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii wandetanibem.</p> <p>Wandetanib, w porównaniu do placebo, nie wpływa na istotne statystycznie zwiększenie ryzyka zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=1,07 [0,25; 4,75]). Jak w przypadku każdego rodzaju chemioterapii, w badaniu randomizowanym odnotowano częstsze w porównaniu z placebo występowanie zdarzeń niepożądanych (RR= 1,10 [1,04; 1,19], czyli zwiększenie ryzyka o 10%), w tym zdarzeń co najmniej 3 stopnia (RR =2,29 [1,62; 3,34]) (zdarzenia takie jak: biegunka, nadciśnienie, wydłużenie odstępu QT, zmniejszenie apetytu, osłabienie).</p> <p>Ponieważ jednak profil bezpieczeństwa wandetanibu został dobrze poznany, przy ścisłym monitorowaniu terapii ryzyko wystąpienia i uciążliwość zdarzeń niepożądanych może być dobrze kontrolowana poprzez zmniejszenie dawki leku oraz leczenie objawowe</p> <p>Podkreślić należy również, że pomimo ryzyka związanego ze zdarzeniami niepożądanymi, stosowanie leku pozwala uzyskać istotne korzyści zdrowotne (m. in. w zakresie przeżycia wolnego od progresji – szacowana mediana wandetanib 30,5 vs 19,3 miesiąca dla placebo), co jest szczególnie istotne ze względu na brak dostępu do jakiegokolwiek alternatywnej terapii w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.</p>
4.2.1.1 (str.35-37)	<p>Uwaga AOTMiT w zakresie oceny analizy skuteczności (przeżycia wolnego od progresji) w podgrupach badania ZETA, w tym w podgrupie pacjentów RET ujemnych (wskazano na możliwy brak różnic w porównaniu do placebo).</p> <p>Badanie III fazy ZETA (porównanie wandetanibu vs placebo) zaprojektowane zostało dla całej populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. W badaniu tym uzyskano wyniki wskazujące jednoznacznie na przewagę wandetanibu nad placebo w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji (szacowana mediana wandetanib 30,5 vs 19,3 miesiąca dla placebo), to jest określonego w protokole pierwszorzędnego punktu końcowego. Tym samym wykazano skuteczność terapii w tym zakresie dla pełnej populacji badania, bez względu na status mutacji RET.</p> <p>Wykonane w ramach statystycznej analizy post-hoc dla poszczególnych podgrup pacjentów w zależności od statusu mutacji RET (RET dodatni, RET ujemny, status RET nieznan) nie powinny stanowić podstawy do wnioskowania o skuteczności w poszczególnych podgrupach ze względu na dwa zasadnicze powody:</p>

	<p>1) Znaczące ograniczenia związane z prawidłowym oznaczeniem statusu mutacji w badaniu genetycznym i tym samym kwalifikowaniem do poszczególnych podgrup:</p> <p>-duże ryzyko uzyskania niewłaściwego wyniku testu ze względu na heterogeniczne rozłożenie komórek z mutacją RET, tzn. mutacja może nie występować we wszystkich komórkach guza pierwotnego czy przerzutów lub może nie być obecna w guzie pierwotnym a jedynie w przerzutach (NICE - https://www.nice.org.uk/guidance/ta516/documents/assessment-report)</p> <p>-zmianę statusu mutacji RET w czasie, tzn. wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji – pacjenci RET ujemni stają się pacjentami RET dodatnimi (Romei C, Ugolini C, Cosci B, Torregrossa L, Vivaldi A, Ciampi R, et al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-metastatic thyroid cancer. Thyroid. 2012 May;22(5):476-81)</p> <p>2) Niską liczebność w poszczególnych podgrupach nie pozwalającą na wiarygodne wnioskowanie – do grupy z wynikiem RET negatywnym zakwalifikowano łącznie jedynie 8 pacjentów</p>
<p>4.1.4 (str. 33) oraz 11. (str. 83)</p> <p>5.3.1 (str. 59) oraz 11. (str. 83)</p> <p>5.4 (str. 62) oraz 11. (str. 83)</p>	<p>Uwagi AOTMiT dotyczące niepewności w zakresie wpływu wandetanibu na wydłużenie przeżycia całkowitego</p> <p>Dyskusja dotycząca oceny wpływu wandetanibu na przeżycie całkowite wynika z metodyki badania randomizowanego III fazy ZETA (porównanie wandetanibu z placebo, badanie crossover w ramieniu placebo), w którym, ze względów etycznych, umożliwiono pacjentom z ramienia placebo po wystąpieniu progresji, przejście do fazy otwartej badania w której mogli oni stosować wandetanib (standardowe podejście w badaniach onkologicznych). W wyniku efektu crossover, przeszacowano przeżycie w ramieniu placebo. Pomimo takiej metodyki badania, w ramach pierwotnej publikacji wyników badania ZETA nie dokonano jakiegokolwiek korekty tego efektu (Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):134-41).</p> <p>Celem wyeliminowania efektu crossover powtórnie przeanalizowano dane, w oparciu o metody pozwalające na ocenę efektu klinicznego w badaniach tego typu (Iterative Parameter Estimation (IPE), Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW) lub rank-preserving structural failure time (RPSFT)). Analizy takiej dokonano na potrzeby oceny wandetanibu przez agencję NICE (https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10301). Zastosowano metodę RPSFT, ponieważ nie były spełnione założenia pozwalające na stosowanie żadnej z pozostałych metod.</p> <p>Uzyskano istotne klinicznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie wandetanibu w porównaniu z placebo [redacted]</p> <p>Wskazuje to na skuteczność wandetanibu w zakresie przedłużenia przeżycia całkowitego.</p>
<p>5.3.1. (59-60)</p>	<p>Uwagi Agencji dotyczące wykorzystanych w modelu danych w zakresie przeżycia całkowitego w oparciu o metodę RPSFT („...w modelu wykorzystano nieopublikowane wyniki skorygowane o wpływ efektu crossover z użyciem metody RPSFT...”)</p> <p>W badaniu ZETA (badanie crossover w ramieniu placebo) umożliwiono stosowanie wandetanibu po progresji choroby także w ramieniu placebo, co wpłynęło na przeszacowanie przeżycia całkowitego w grupie placebo. W ramach pierwotnej publikacji wyników badania ZETA nie dokonano korekty tego efektu (Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):134-41).</p> <p>Celem wyeliminowania efektu crossover powtórnie przeanalizowano dane, w oparciu o metody pozwalające na ocenę efektu klinicznego w badaniach tego typu (Iterative Parameter Estimation (IPE), Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW) lub rank-preserving structural failure time (RPSFT)). Analizy takiej dokonano na potrzeby oceny wandetanibu przez agencję NICE (https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10301). Zastosowano metodę RPSFT, ponieważ nie były spełnione założenia pozwalające na stosowanie żadnej z pozostałych metod.</p> <p>Uzyskane oszacowania wykorzystano w modelu ekonomicznym, który jest obecnie oceniany przez NICE. Model ten został dostosowany do warunków polskich i wykorzystany w złożonym wniosku refundacyjnym. Tak przygotowany model pozwala na wiarygodne</p>

	<p>porównanie wandetanibu do placebo, natomiast analiza bez wyeliminowania efektu crossover dotyczyłaby jedynie oceny porównania natychmiastowego i opóźnionego stosowania wandetanib.</p>
<p>5.3.1 (str. 59)</p>	<p>Uwaga Agencji dotycząca populacji z badania ZETA będącej źródłem dla danych klinicznych w modelu w odniesieniu do analizy NICE: <i>„W analizach Wnioskodawcy podano, iż: „Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w ramieniu wandetanibu oraz w ramieniu BSC wyznaczono w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia dla OS obejmujące czas od momentu randomizacji do śmierci pacjenta lub ostatniego pomiaru. W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów z populacji ITT, która otrzymała leczenie (Safety population), z datą odcięcia 7 września 2015 roku.” Natomiast w modelu dostępnym w programie Microsoft Excel w arkuszu „Main Inputs” zawarta jest informacja, iż w analizie uwzględniono populację „EU label”. Na podstawie pracy ERG 2017, wykonanej na potrzeby oceny wandetanibu dokonywanej przez NICE, można wnioskować, że populacja „EU label” to pacjenci cierpiący na agresywnego i objawowego RRT (ang. patients with progressive and symptomatic disease), a więc stanowiący subpopulację badania ZETA.”</i></p> <p>Populacja ITT to pełna populacja badania ZETA, czyli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Populacja „EU label” to subpopulacja badaniu ZETA odpowiadająca populacji rejestracyjnej oraz populacji będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego. W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano zatem dane dla populacji rejestracyjnej, obejmującej agresywnego i objawowego RRT. Ponieważ odpowiadają one również populacji refundacyjnej zatem mogą być podstawą do wnioskowania o efektywności kosztowej wandetanibu w zakresie złożonego wniosku refundacyjnego.</p>
<p>5.3.1 (str. 60)</p>	<p>Uwaga Agencji dotycząca wykorzystania w modelu ekonomicznym danych z badania ZETA uwzględniających stosowanie wandetanibu po progresji: <i>„... u 19% [44/231] pacjentów w grupie przyjmującej wandetanib, u których stwierdzono progresję choroby, kontynuowała terapię wandetanibem. Nie jest jasne, czy w modelowaniu przeżycia całkowitego pacjentów na podstawie danych z ramienia wandetanibu dokonano korekty wpływu stosowania wandetanibu po stwierdzeniu progresji choroby dla ramienia wandetanibu. W uzgodnionym z Wnioskodawcą programie lekowym, jednym z kryteriów określającym czas leczenia jest: „moment progresji choroby”. Brak jest możliwości kontynuowania terapii po progresji choroby. W analizie uwzględniono wyniki zdrowotne tych pacjentów, lecz nie uwzględniono kosztów stosowania wandetanibu, u tych pacjentów po progresji choroby. Wpływu uwzględnienia ww. kosztów nie testowano w analizie wrażliwości. Nie testowano również wariantu analizy, w którym wykluczono wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji choroby kontynuowali terapię wandetanibem lub wariantu analizy, w którym uwzględniono koszty wandetanibu stosowanego po progresji choroby w fazie open-label badania ZETA.”</i></p> <p>W badaniu ZETA (porównanie wandetanib vs. placebo) umożliwiono stosowanie wandetanibu po progresji w obydwu ramionach, co miało wpływ na uzyskane wyniki zarówno w grupie wandetanibu jak i placebo. Jednocześnie podkreślić można, że leczenie wandetanibem po progresji rozpoczęło aż 79% pacjentów w grupie placebo [79/100] a kontynuowało zaledwie 19% w grupie wandetanibu [44/231]. Tym samym należy się spodziewać, że relatywna skuteczność wandetanibu w porównaniu do placebo jest zaniżona („zawyżono” skuteczność placebo). Ze względu na brak możliwości stosowania wandetanibu po progresji w programie lekowym podobne założenie przyjęto w modelu ekonomicznym, tym samym nie szacując kosztów stosowania leku po progresji. Biorąc pod uwagę metodykę badania ZETA („zawyżenie” wyników w ramieniu placebo), takie podejście powinno zostać zaakceptowane jako słuszne.</p>
<p>4.1.4 (str. 33) oraz 11. (str. 83) 4.2.1.1 (str. 40) 4.3 (str. 46) 5.3.2. (str. 61)</p>	<p>Uwaga AOTMiT dotycząca danych dla jakości życia: <i>„Brak opublikowanych wyników dotyczących jakości życia. Podsumowanie oceny jakości życia przedstawiono wyłącznie w raporcie NICE. Autorzy tego raportu wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu obu ocenianych terapii na jakość życia pacjentów. W przypadku wandetanibu do oceny jakości życia wykorzystano skalę FACT-G, natomiast w badaniu dotyczącym kabozantynibu posłużono się skalą MDASI Thyroid Module”</i></p> <p>W czasie kiedy przeprowadzane było badanie ZETA nie istniał żaden specyficzny dla raka tarczycy kwestionariusz pozwalający na ocenę jakości życia, dlatego zastosowano metodę</p>

	<p>FACT-G, która nie pozwoliła jednak na wychwycenie poprawy jakości życia związanej z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji czy odpowiedzią na leczenie w raku rdzeniastym tarczycy. Obecnie, odpowiedni kwestionariusz dostosowany do raka tarczycy jest w końcowej fazie walidacji (Singer S, Jordan S, The EORTC module for quality of life in patients with thyroid cancer: phase III., Endocr Relat Cancer. 2017 Apr;24(4):197-207. doi: 10.1530/ERC-16-0530. Epub 2017 Feb 21.), jak do tej pory nie był jednak stosowany w badaniach klinicznych. Dodatkowy wpływ na brak możliwości wykazania poprawy jakości życia względem placebo miało umożliwienie pacjentom z ramienia placebo stosowania wandetanibu po progresji choroby.</p> <p>W oparciu jednak o dane z innych wskazań onkologicznych o podobnym przebiegu wnioskować można, że wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w istotny sposób wpływa na poprawę jakości życia, np. w przypadku czerniaka złośliwego, gdzie wykazano, że brak progresji choroby związany był z oszacowaną użytecznością na poziomie 0,77, natomiast stan po progresji z użytecznością 0,59 (Beusterien K, Szabo S, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. British Journal of Cancer 2009;101(3))</p>
5.3.3. (str. 61- 62)	<p>Uwaga Agencji dotycząca porównania modelu ocenianego przez NICE i modelu złożonego do oceny w ramach niniejszego wniosku:</p> <p><i>„Autorzy analizy wskazują, iż „model złożony do NICE jest oparty o te same założenia z uwzględnieniem nowych danych dotyczących OS, na których oparto model wykorzystany w niniejszej analizie”. Nie odniesiono się do różnic w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych przedstawionych w pracy NICE 2017 oraz dla modelu przedłożonego Agencji”</i></p> <p>W ramach niniejszego wniosku wykorzystano model złożony do NICE w roku 2018, który jest obecnie oceniany przez brytyjską Agencję (https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10301). Zaktualizowano w nim wszystkie oszacowania w zakresie przeżycia całkowitego, co dotyczy w szczególności obliczeń wykonanych metodą RPSFT, pozwalającą na wyeliminowanie efektu crossover. Zastosowanie takiego podejścia jest uzasadnione, gdyż w przeciwnym razie model nie ukazywałby porównania wandetanibu z placebo, ale wczesnego stosowania wandetanibu w porównaniu do opóźnionego stosowania tego leku, co również podkreśla NICE w swojej ocenie. W związku z powyższym wprowadzone zmiany wpłynęły na różnicę w wyniku oszacowań efektów zdrowotnych w porównaniu do publikowanych przez NICE w roku 2017 (uzyskano 2,049 QALY w porównaniu do zakresu wyników w analizie NICE 2017 od 0,24 do 1,64 w zależności od subpopulacji i parametrów), które wynikają z pełniejszego obrazu dostępnych danych i analiz pozwalających na pełniejsze wyeliminowanie efektu crossover.</p>
11. (str. 84)	<p>Uwaga Agencji dotycząca populacji docelowej w analizie wpływu na budżet:</p> <p><i>„Należy mieć na uwadze, że populacja docelowa zdefiniowana przez Wnioskodawcę jest szersza od kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego. W dołączonych do wniosku refundacyjnego analizach HTA rozpatrywano populację z potwierdzonym histologicznie rakiem rdzeniastym tarczycy, nie uwzględniono natomiast obecności mutacji w genie RET, zgodnie z zapisami kryterium kwalifikacji do leczenia wandetanibem w ramach uzgodnionego programu lekowego.”</i></p> <p><i>„Jednocześnie Wnioskodawca nie uwzględnił w modelu kosztu oznaczenia stanu genu RET – badanie przy kwalifikacji do leczenia, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.”</i></p> <p>Złożony we wniosku refundacyjnym program lekowy obejmował pełną populację pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (tj. bez jakiegokolwiek zawężenia związanego ze statusem mutacji RET). Jednakże na etapie ustalania programu z Ministerstwem Zdrowia, program został zawężony jedynie do pacjentów z dodatnim statusem mutacji genu RET.</p> <p>Wobec powyższego w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono oszacowania dla dwóch populacji: Populacji pacjentów z obecną mutacją w genie RET (analiza podstawowa) uwzględniając koszty oznaczenia stanu genu RET</p> <p>Zawężenie populacji w ramach programu lekowego jest niezasadne ze względu na ograniczenia dotyczące badań genetycznych dotyczące:</p>

	<p>-dużego ryzyka uzyskania niewłaściwego wyniku testu ze względu na heterogeniczne rozłożenie komórek z mutacją RET, tzn. mutacja może nie występować we wszystkich komórkach guza pierwotnego czy przerzutów lub może nie być obecna w guzie pierwotnym a jedynie w przerzutach (NICE - https://www.nice.org.uk/guidance/ta516/documents/assessment-report)</p> <p>-zmiany statusu mutacji RET w czasie, tzn. wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu rośnie prawdopodobieństwo wystąpienie mutacji – pacjenci RET ujemni stają się pacjentami RET dodatnimi (Romei C, Ugolini C, Cosci B, Torregrossa L, Vivaldi A, Ciampi R, et al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. Thyroid. 2012 May;22(5):476-81). Tym samym wprowadzenie zapisu o ocenie mutacji genu RET może w znaczący sposób przedłużyć czas oczekiwania pacjenta na dostęp do leczenia, który będzie mógł zostać zakwalifikowany do programu lekowego dopiero w momencie zdiagnozowania mutacji na bardzo późnym etapie choroby, co w znaczący sposób pogorszy jego rokowania.</p> <p>-małej liczbę ośrodków w Polsce, wykonujących badania w sposób wiarygodny, co będzie dalszym ograniczeniem dla pacjentów.</p> <p>Ponadto oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych liczba pacjentów RET dodatnich (90%) wśród pacjentów z zaawansowanym stadium nowotworu może cechować się znaczącą niepewnością (Romei C, Casella F, Tacito A, Bottici V, Valerio L, Viola D, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. Journal of Medical Genetics. 2016 Nov;53(11):729-34.)</p>
--	--

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

2. Uwagi do analiz Wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

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
-	-
-	-

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