



Vectibix<sup>®</sup> (panitumumab) w skojarzeniu  
ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia  
dorosłych chorych na raka jelita gru-  
bego z przerzutami, z genami RAS typu  
dzikiego

Aneks

Warszawa, 2019

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesu**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Amgen Sp. z o.o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	3
1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 23.08.2019 r. nr OT.4331.39.2019.DG.4 .....	4
Spis tabel .....	16
Bibliografia .....	17

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>BRAF</b>	ang. <i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i> – gen kodujący protoonkogenna kinazę serynowo-treoninową
<b>CET</b>	cetuksymab
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>KRAS</b>	ang. <i>V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
<b>mCRC</b>	ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> - rak jelita grubego z przerzutami
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NRAS</b>	ang. <i>neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
<b>PAN</b>	panitumumab
<b>RAS</b>	ang. <i>rat sarcoma viral oncogene homolog</i> - gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza

# 1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 23.08.2019 r. nr OT.4331.39.2019.DG.4

Tab. 1. Komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 23.08.2019 r. nr OT.4331.39.2019.DG.4.

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi	Rozdziały
<p>I.1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2. Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach uwzględniono dane sprzedażowe NFZ za okres od stycznia</p>	<p>Informacje zawarte w analizach zaktualizowano we wszystkich załączonych dokumentach. Uwzględniono w nich dane kosztowe z komunikatu DGL z dn. 28 czerwca 2019 roku, który zawierał najbardziej aktualne dane niezbędne do przeprowadzenia analizy. Kolejne raporty DGL nie zawierają informacji o liczbie sprzedanych opakowań leku, które są konieczne do oszacowania udziału refundowanych preparatów w rynku sprzedażowy i oszacowania ceny jednostkowej za miligram substancji czynnej.</p> <p>Dodatkowo, w odniesieniu do preparatów uwzględnionych w analizach zastosowano dane kosztowe z Obwieszczenia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r., aktualne na dzień złożenia niniejszego dokumentu.</p>	<p>Vectibix_AE@2019.09.10</p> <p>Rozdziały: 7.1.2; 7.2; 9; 10; 11.</p> <p>Vectibix_BIA@2019.09.10</p> <p>Rozdziały: 2.6.1; 2.6.4; 2.8; 3.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi	Rozdziały
<p>do grudnia 2018 roku. Tymczasem na dzień złożenia wniosku dostępne były nowsze dane na styczeń 2019 r. W związku z pojawieniem się nowych danych, proszę o uwzględnienie najnowszych danych kosztowych we wszystkich przedłożonych analizach.</p>		
<p>1.2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia zgodności kryterium selekcji badań odnoszących się do populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><b>Wyjaśnienie:</b> W kryteriach wyłączenia z przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie uwzględniono obec-</p>	<p>Wstępne wyniki przeglądu badań pierwotnych wskazywały na ograniczoną ilość badań (jedno badanie Karthaus 2016) odnoszących się do populacji dorosłych z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami RAS oraz BRAF V600E bez mutacji (typ dziki), uprzednio nieleczonych z powodu choroby przerzutowej, bez możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów. W większości odnalezionych badań nie podano informacji o obecności lub braku mutacji w genie BRAF V600E wśród pacjentów biorących w nich udział (z wyjątkiem badania Karthaus 2016, którego wyniki prezentujemy w tabelach poniżej). Dlatego w kryteriach wykluczenia badań do przeglądu systematycznego zdecydowano się nie uwzględniać kryterium obecności mutacji w genie BRAF V600E w celu niewykluczenia jedynych badań, które umożliwiły porównanie wnioskowanej technologii z komparatorem. Przegląd systematyczny przeprowadzono więc w populacji minimalnie szerszej niż wnioskowana, co jest jednak zgodne z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0), które wskazują, że w przypadku gdy: <i>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.</i></p> <p>Tak jak wspomniano powyżej, jedynym badaniem w którym przedstawiono wyniki dla populacji bez mutacji zarówno w genach RAS jak i BRAF było badanie Karthaus 2016. W badaniu tym wykazano, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiła</p>	<p>Vectibix_APD_AKL@2019.09.16</p> <p>Rozdziały: 6.5.2.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi	Rozdziały
<p>ności mutacji w genie BRAF V600E, która to stanowi kryterium wyłączenia z wnioskowanego PL. Należy uwzględnić to kryterium w przeglądzie systematycznym lub wyjaśnić w jaki sposób jego nie uwzględnienie wpływa na wnioskowanie z analizy klinicznej.</p> <p>Dodatkowo zwracam się z prośbą o wyjaśnienie przyczyny wykluczenia z wnioskowanego PL wyłączenie pacjentów z mutacją BRAF V600 typu E. Wykluczenie jednego typu mutacji BRAF nie znajduje odzwierciedlenia w ChPL Vectibix.</p>	<p>13,2 miesiąca w grupie pacjentów bez mutacji w genie RAS oraz w genie BRAF. Niższą medianę PFS odnotowano u chorych z mutacją w genie RAS lub BRAF. Można zatem przypuszczać, że skuteczność PAN+FOLFIRI jest wyższa w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby u pacjentów bez mutacji w genach RAS oraz BRAF. Odpowiedź częściową odnotowano u 64% chorych bez mutacji. Dla porównania, u chorych z mutacją odpowiedź częściowa wystąpiła u 35% pacjentów. Odpowiedź obiektywną na leczenie zaobserwowano u 68% chorych bez mutacji, natomiast jedynie u 37% chorych z mutacją. Nie zaobserwowano różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania PAN+FOLFIRI u chorych z mutacją oraz u chorych bez mutacji w genach RAS i BRAF (patrz Tab. 3). W związku z wynikami z badania Karthaus 2016 można wnioskować, że nieuwzględnienie mutacji w genie BRAF V600E w kryteriach wyłączenia z przeglądu systematycznego nie wpływa znacząco na wnioskowanie z analizy klinicznej, a wręcz można przypuszczać, że skuteczność (w zakresie PFS, odpowiedzi częściowej oraz odpowiedzi obiektywnej na leczenie) PAN+ FOLFIRI w populacji docelowej będzie wyższa niż wynika to z analizy klinicznej.</p> <p>Należy zauważyć, że założenie wnioskowanego PL dotyczące wykluczenia pacjentów z mutacją BRAF V600 typu E jest spójne z zapisami obecnego PL B.4 „Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” obowiązującymi dla cetuksymabu i panitumumab. Dlatego też analogiczny zapis został uwzględniony we wnioskowanym programie lekowym, a jego treść została uzgodniona i zaopiniowana pozytywnie przez Ministerstwo Zdrowia oraz Konsultanta Krajowego w ramach niniejszego postępowania refundacyjnego.</p> <p>Odpowiadając na prośbę o wyjaśnienie przyczyny wykluczenia z wnioskowanego programu (ale jak wskazano powyżej również obowiązującego programu lekowego) pacjentów z mutacją BRAF V600 typu E należy zauważyć, że mutacje w obrębie genów z rodziny RAS (KRAS lub NRAS), a także w genie BRAF są istotnymi zmianami w DNA, związanymi z przebiegiem raka jelita grubego. Mutacje te wykluczają się i występują zawsze oddzielnie. Występowanie lub brak tych mutacji ma znaczenie przy wyborze odpowiedniej ścieżki leczenia chorych. Szacuje się, że mutacje w genie BRAF występują u ok. 8-12% chorych. Mutacja typu V600E jest najczęściej występującym rodzajem mutacji BRAF (80% wszystkich mutacji BRAF). Obecność mutacji BRAF w przebiegu mCRC wiąże się z niekorzystnym rokowaniem pacjentów. Wyniki przedmiotowego badania wskazują, że pacjenci z mutacją BRAF charakteryzują się krótszą medianą przeżycia w porównaniu z pacjentami, którzy nie mają tego typu mutacji [Karthaus 2016].</p>	

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Ta- ryfikacji (AOTMIT)	Komentarz do uwagi	Rozdziały																																																												
	<p>Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu PAN+FOLFIRI u pacjentów z mutacją oraz bez mutacji BRAF zaczerpnięte z publikacji Karthaus 2016 przedstawiono w poniższych tabelach (patrz Tab. 2 oraz Tab. 3).</p> <p><b>Tab. 2. Wyniki dotyczące skuteczności schematu leczenia PAN+FOLFIRI [Karthaus 2016].</b></p> <table border="1" data-bbox="472 544 1570 1289"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 544 734 587">Punkt końcowy</th> <th colspan="2" data-bbox="734 544 1037 587">RAS WT/BRAF WT</th> <th colspan="2" data-bbox="1037 544 1373 587">RAS lub BRAF MT</th> <th data-bbox="1373 544 1570 587">Miara efektu</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="734 587 920 695">mediana (95% CI), miesiące</th> <th data-bbox="920 587 1037 695">N</th> <th data-bbox="1037 587 1234 695">mediana (95% CI), miesiące</th> <th data-bbox="1234 587 1373 695">N</th> <th data-bbox="1373 587 1570 695">HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 695 734 770">Przeżycie wolne od progresji</td> <td data-bbox="734 695 920 770">13,2 (8,9; 17,0)</td> <td data-bbox="920 695 1037 770">60</td> <td data-bbox="1037 695 1234 770">6,9 (5,6; 7,3)</td> <td data-bbox="1234 695 1373 770">83</td> <td data-bbox="1373 695 1570 770">0,25 (0,15; 0,41)</td> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="734 770 920 813">n (%)</th> <th data-bbox="920 770 1037 813">N</th> <th data-bbox="1037 770 1234 813">n (%)</th> <th data-bbox="1234 770 1373 813">N</th> <th data-bbox="1373 770 1570 813">OR (95% CI)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="472 813 734 888">Odpowiedź całko- wita</td> <td data-bbox="734 813 920 888">2 (3%)</td> <td data-bbox="920 813 1037 888">59</td> <td data-bbox="1037 813 1234 888">1 (1%)</td> <td data-bbox="1234 813 1373 888">82</td> <td data-bbox="1373 813 1570 888">n.d.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 888 734 963">Odpowiedź czę- ściowa</td> <td data-bbox="734 888 920 963">38 (64%)</td> <td data-bbox="920 888 1037 963">59</td> <td data-bbox="1037 888 1234 963">29 (35%)</td> <td data-bbox="1234 888 1373 963">82</td> <td data-bbox="1373 888 1570 963">n.d.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 963 734 1038">Stabilna postać choroby</td> <td data-bbox="734 963 920 1038">16 (27%)</td> <td data-bbox="920 963 1037 1038">59</td> <td data-bbox="1037 963 1234 1038">43 (52%)</td> <td data-bbox="1234 963 1373 1038">82</td> <td data-bbox="1373 963 1570 1038">n.d.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1038 734 1114">Postępująca postać choroby</td> <td data-bbox="734 1038 920 1114">2 (3%)</td> <td data-bbox="920 1038 1037 1114">59</td> <td data-bbox="1037 1038 1234 1114">6 (7%)</td> <td data-bbox="1234 1038 1373 1114">82</td> <td data-bbox="1373 1038 1570 1114">n.d.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1114 734 1214">Odpowiedź na le- czenie niemożliwa do oceny</td> <td data-bbox="734 1114 920 1214">1 (2%)</td> <td data-bbox="920 1114 1037 1214">59</td> <td data-bbox="1037 1114 1234 1214">3 (4%)</td> <td data-bbox="1234 1114 1373 1214">82</td> <td data-bbox="1373 1114 1570 1214">n.d.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1214 734 1289">Odpowiedź obiek- tywna na leczenie</td> <td data-bbox="734 1214 920 1289">40 (68%)</td> <td data-bbox="920 1214 1037 1289">59</td> <td data-bbox="1037 1214 1234 1289">30 (37%)</td> <td data-bbox="1234 1214 1373 1289">82</td> <td data-bbox="1373 1214 1570 1289">3,7 (1,7; 7,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	RAS WT/BRAF WT		RAS lub BRAF MT		Miara efektu		mediana (95% CI), miesiące	N	mediana (95% CI), miesiące	N	HR (95% CI)	Przeżycie wolne od progresji	13,2 (8,9; 17,0)	60	6,9 (5,6; 7,3)	83	0,25 (0,15; 0,41)		n (%)	N	n (%)	N	OR (95% CI)	Odpowiedź całko- wita	2 (3%)	59	1 (1%)	82	n.d.	Odpowiedź czę- ściowa	38 (64%)	59	29 (35%)	82	n.d.	Stabilna postać choroby	16 (27%)	59	43 (52%)	82	n.d.	Postępująca postać choroby	2 (3%)	59	6 (7%)	82	n.d.	Odpowiedź na le- czenie niemożliwa do oceny	1 (2%)	59	3 (4%)	82	n.d.	Odpowiedź obiek- tywna na leczenie	40 (68%)	59	30 (37%)	82	3,7 (1,7; 7,9)	
Punkt końcowy	RAS WT/BRAF WT		RAS lub BRAF MT		Miara efektu																																																									
	mediana (95% CI), miesiące	N	mediana (95% CI), miesiące	N	HR (95% CI)																																																									
Przeżycie wolne od progresji	13,2 (8,9; 17,0)	60	6,9 (5,6; 7,3)	83	0,25 (0,15; 0,41)																																																									
	n (%)	N	n (%)	N	OR (95% CI)																																																									
Odpowiedź całko- wita	2 (3%)	59	1 (1%)	82	n.d.																																																									
Odpowiedź czę- ściowa	38 (64%)	59	29 (35%)	82	n.d.																																																									
Stabilna postać choroby	16 (27%)	59	43 (52%)	82	n.d.																																																									
Postępująca postać choroby	2 (3%)	59	6 (7%)	82	n.d.																																																									
Odpowiedź na le- czenie niemożliwa do oceny	1 (2%)	59	3 (4%)	82	n.d.																																																									
Odpowiedź obiek- tywna na leczenie	40 (68%)	59	30 (37%)	82	3,7 (1,7; 7,9)																																																									



Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Ta- ryfikacji (AOTMIT)	Komentarz do uwagi						Rozdziały																																							
	Kontrola choroby	56 (95%)	59	73 (89%)	82	2,3 (0,5; 13,8)																																								
<p>BRAF – gen kodujący protoonkogenna kinazę serynowo-treoninową; CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; HR – iloraz ryzyka; MT – mutacja; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; n.d. – nie dotyczy; OR – iloraz szans; PAN – panitumumab; RAS – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza; WT – typ dziki.</p>																																														
<p><b>Tab. 3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa schematu leczenia PAN+FOLFIRI [Karthaus 2016].</b></p>																																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 729 835 810" rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2" data-bbox="835 729 1048 767">RAS WT/BRAF WT</th> <th colspan="2" data-bbox="1048 729 1570 767">RAS lub BRAF MT</th> </tr> <tr> <th data-bbox="835 767 1048 810">n (%)</th> <th data-bbox="1048 767 1189 810">N</th> <th data-bbox="1048 767 1189 810">n (%)</th> <th data-bbox="1189 767 1570 810">N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 810 835 884">Dowolne zdarzenie niepożądane</td> <td data-bbox="835 810 1048 884">60 (100%)</td> <td data-bbox="1048 810 1189 884">60</td> <td data-bbox="1048 810 1189 884">83 (100%)</td> <td data-bbox="1189 810 1570 884">83</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 884 835 957">Zdarzenie niepożądane stopnia ≥3</td> <td data-bbox="835 884 1048 957">52 (87%)</td> <td data-bbox="1048 884 1189 957">60</td> <td data-bbox="1048 884 1189 957">64 (77%)</td> <td data-bbox="1189 884 1570 957">83</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 957 835 1031">Poważne zdarzenie niepożądane</td> <td data-bbox="835 957 1048 1031">32 (53%)</td> <td data-bbox="1048 957 1189 1031">60</td> <td data-bbox="1048 957 1189 1031">46 (55%)</td> <td data-bbox="1189 957 1570 1031">83</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1031 835 1139">Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego</td> <td data-bbox="835 1031 1048 1139">19 (32%)</td> <td data-bbox="1048 1031 1189 1139">60</td> <td data-bbox="1048 1031 1189 1139">20 (24%)</td> <td data-bbox="1189 1031 1570 1139">83</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1139 835 1212">Dowolne działanie niepożądane*</td> <td data-bbox="835 1139 1048 1212">60 (100%)</td> <td data-bbox="1048 1139 1189 1212">60</td> <td data-bbox="1048 1139 1189 1212">83 (100%)</td> <td data-bbox="1189 1139 1570 1212">83</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1212 835 1286">Działanie niepożądane stopnia ≥3</td> <td data-bbox="835 1212 1048 1286">44 (73%)</td> <td data-bbox="1048 1212 1189 1286">60</td> <td data-bbox="1048 1212 1189 1286">56 (67%)</td> <td data-bbox="1189 1212 1570 1286">83</td> </tr> </tbody> </table>								Punkt końcowy	RAS WT/BRAF WT		RAS lub BRAF MT		n (%)	N	n (%)	N	Dowolne zdarzenie niepożądane	60 (100%)	60	83 (100%)	83	Zdarzenie niepożądane stopnia ≥3	52 (87%)	60	64 (77%)	83	Poważne zdarzenie niepożądane	32 (53%)	60	46 (55%)	83	Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego	19 (32%)	60	20 (24%)	83	Dowolne działanie niepożądane*	60 (100%)	60	83 (100%)	83	Działanie niepożądane stopnia ≥3	44 (73%)	60	56 (67%)	83
Punkt końcowy	RAS WT/BRAF WT		RAS lub BRAF MT																																											
	n (%)	N	n (%)	N																																										
Dowolne zdarzenie niepożądane	60 (100%)	60	83 (100%)	83																																										
Zdarzenie niepożądane stopnia ≥3	52 (87%)	60	64 (77%)	83																																										
Poważne zdarzenie niepożądane	32 (53%)	60	46 (55%)	83																																										
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego	19 (32%)	60	20 (24%)	83																																										
Dowolne działanie niepożądane*	60 (100%)	60	83 (100%)	83																																										
Działanie niepożądane stopnia ≥3	44 (73%)	60	56 (67%)	83																																										

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi				Rozdziały
	Poważne działanie niepożądane	14 (23%)	60	24 (29%)	83
	Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego	16 (27%)	60	13 (16%)	83
<p>III. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera wy-</p>	<p>Założenia, na podstawie których dokonano wyliczeń w analizie ekonomicznej (AE) oraz w analizie wpływu na budżet (BIA) przedstawiono odpowiednio w rozdziałach: AE – 7.1.1. (Tab. 2), 7.2. (Tab. 10) i 8.4. (Tab. 13.); BIA – 2.6.4. (Tab. 21.) i 2.7 (Tab. 22.).</p> <p>[Redacted text]</p>				<p>Vectibix_AE@2019.09.10 Rozdziały: 7.1.1.2; 7.1.1.3; 10.1 Vectibix_BIA@2019.09.10 Rozdziały: 2.6.1</p>
<p>* Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] o działaniu niepożądanym mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia niepożądanego, w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem. BRAF – gen kodujący protoonkogenna kinazę serynowo-treoninową; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; MT – mutacja; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; n.d. – nie dotyczy; PAN – panitumumab; RAS – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza; WT – typ dziki.</p>					

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Ta- ryfikacji (AOTMIT)	Komentarz do uwagi	Rozdziały
<p>szczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><b>Wyjaśnienie:</b></p> <p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>	

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Ta- ryfikacji (AOTMIT)	Komentarz do uwagi	Rozdziały																
<p>[REDACTED]</p>	<table border="1" data-bbox="477 363 1440 691"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="477 363 1160 483">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1171 363 1440 483">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="477 491 611 603"></td> <td data-bbox="622 491 745 603">■</td> <td data-bbox="757 491 869 603">■</td> <td data-bbox="880 491 1160 603">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="477 611 611 643">[REDACTED]</td> <td data-bbox="622 611 745 643">■</td> <td data-bbox="757 611 869 643">■</td> <td data-bbox="880 611 1160 643">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="477 651 611 691">[REDACTED]</td> <td data-bbox="622 651 745 691">■</td> <td data-bbox="757 651 869 691">■</td> <td data-bbox="880 651 1160 691">[REDACTED]</td> </tr> </table> <p data-bbox="477 699 1574 882">[REDACTED]</p> <p data-bbox="477 922 1574 1201">[REDACTED]</p> <p data-bbox="477 1249 1552 1313">Ostatecznie, analiza została uaktualniona o dane bibliograficzne dotyczące wymienionych parametrów niezbędnych w obliczeniach.</p>	[REDACTED]			[REDACTED]		■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]															
	■	■	[REDACTED]															
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]															
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]															

Uwaga Agencji Ocenę Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMI)	Komentarz do uwagi	Rozdziały
<p>IV.1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1a Rozporządzenia).</p> <p><b>Wyjaśnienie:</b> Proponowany program lekowy wyklucza udział pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600E. Kryterium to nie zostało uwzględnione w przedłożonych analizach, w tym AWB, zawyżając docelową liczebność populacji.</p>	<p>Aktualizacje dokonane w analizie wpływu na budżet objęły wprowadzenie kryterium, jakim jest potwierdzony brak mutacji BRAF V600E u pacjentów z mCRC.</p> <p>Z racji, iż mutacje w genie BRAF występują u 8-12% chorych oraz aż 80% z nich to mutacja V600E, w analizie zastosowano dane pochodzące z platformy internetowej COSMIC, dotyczące wszystkich mutacji w genie BRAF w przebadanej populacji [COSMIC].</p> <p>Dodatkowo, należy nadmienić, że mutacje w genach z rodziny RAS (KRAS, NRAS) oraz BRAF występują zawsze oddzielnie i wzajemnie się wykluczają, co wpłynęło na sposób wykonywania obliczeń dotyczących populacji w przedłożonej analizie wpływu na budżet.</p>	<p>Vectibix_BIA@2019.09.10</p> <p>Rozdziały: 2.5.1</p>
<p>IV.2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicz-</p>	<p>Makra służące do przeprowadzenia analizy wrażliwości zostały ponownie skontrolowane przez kilku niezależnych analityków. Nie stwierdzono błędów, czy problemów z ich funkcjonowaniem. Pozwalają one na weryfikację wartości testowanych w ramach analizy wpływu na budżet.</p>	

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT)	Komentarz do uwagi	Rozdziały
<p>nego, umożliwiające powtórzenie wszystkich kalkulacji (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><b>Wyjaśnienie:</b> W modelu nie ma możliwości uruchomienia makra służącego do przeprowadzenia analizy wrażliwości. Tym samym nie można zweryfikować wartości testowanych w ramach tej analizy.</p>	<p>Dlatego też w razie dalszych problemów technicznych z działaniem wymienionych makr prosimy o kontakt telefoniczny.</p>	
<p>V. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wyko-</p>	<p>W ramach aktualizacji dokumentacji wszystkich analiz dołączono dane bibliograficzne dotyczące wykorzystanych publikacji.</p>	<p>Vectibix_APD_AKL@2019.09.16 Rozdziały: Bibliografia Vecti-bix_AE@2019.09.10 Rozdziały: Bibliografia Vecti-bix_BIA@2019.09.10 Rozdziały: Bibliografia</p>

Uwaga Agencji Ocenę Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT)	Komentarz do uwagi	Rozdziały
<p>rzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><b>Wyjaśnienie:</b> W dokumentach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet nie przedstawiono danych bibliograficznych dotyczących wykorzystanych publikacji. W szczególności brak jest danych bibliograficznych dla platformy internetowej The Telegraph, które wykorzystano przy oszacowaniu zużycia leków uwzględnionych w analizie. Proszę o dostarczenie danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych w analizach publikacji.</p>		
<p>Ponadto proszę o uwzględnienie w analizie klinicznej retrospektywnego</p>	<p>Badanie Degrimencioglu 2019 uwzględniono w analizie klinicznej.</p>	<p>Vectibix_APD_AKL@2019.09.16 Rozdziały: 6.5;</p>

<b>Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Ta- ryfikacji (AOTMIT)</b>	<b>Komentarz do uwagi</b>	<b>Rozdziały</b>
badania Degrimen- cioglu 2019, ziden- tyfikowanego przez analityków w trak- cie przeprowadza- nia przeglądu syste- matycznego.		6.7; 6.9.1; 6.9.2.1; 10.3.2.



## Spis tabel

Tab. 1. Komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 23.08.2019 r. nr OT.4331.39.2019.DG.4. ....	4
Tab. 2. Wyniki dotyczące skuteczności schematu leczenia PAN+FOLFIRI [Karthaus 2016],....	7
Tab. 3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa schematu leczenia PAN+FOLFIRI [Karthaus 2016]. ....	8

