



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 30/2018
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji z dnia 24 maja 2018 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.39.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)".

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. Przeskok 2, 00-032 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:

Marta Dąbrowska.....

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)"

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

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 2019 r., poz. 784)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

~~.....~~

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

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, 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.

Ja, Marta Dąbrowska, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na stanowisku Value & Market Access Manager.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

10.10.2019 Marta Dąbrowska.....

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).

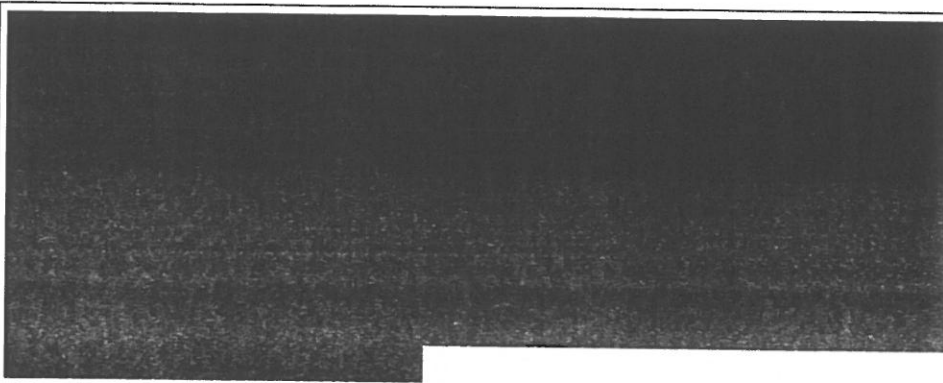
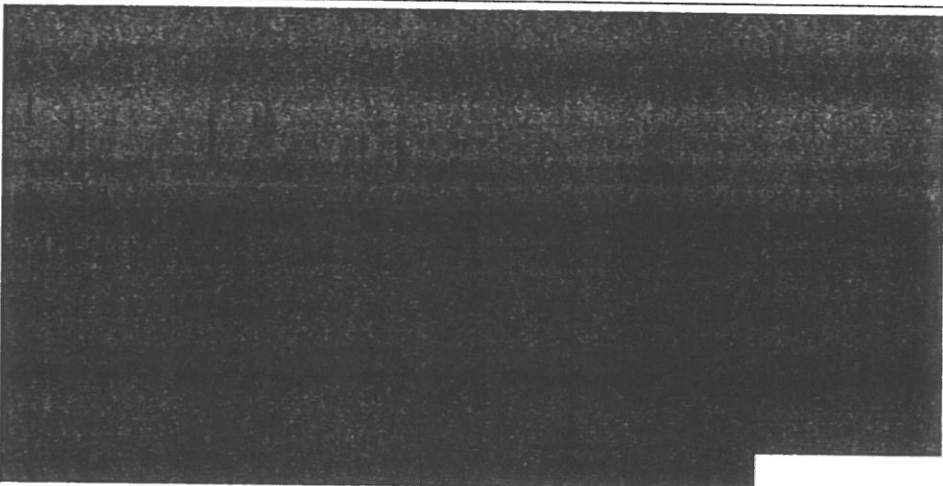
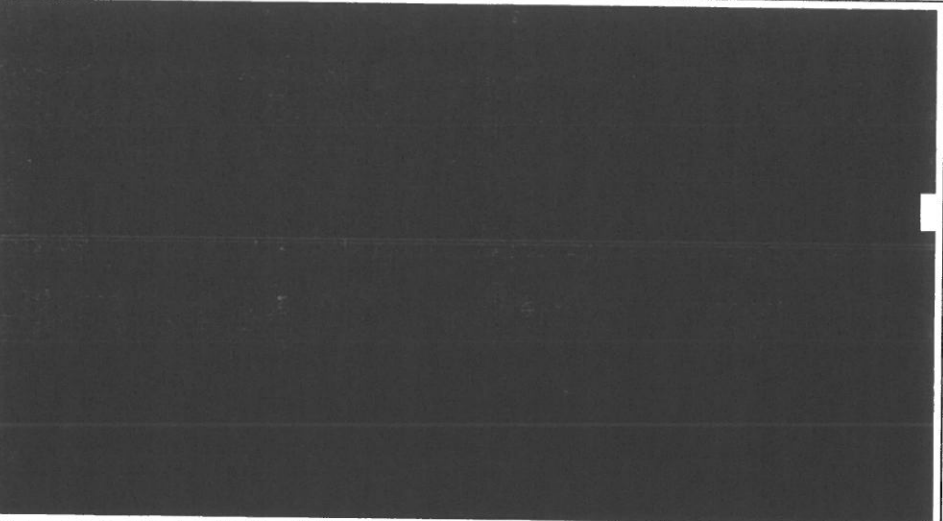
Data składania i podpis osoby składającej DKI

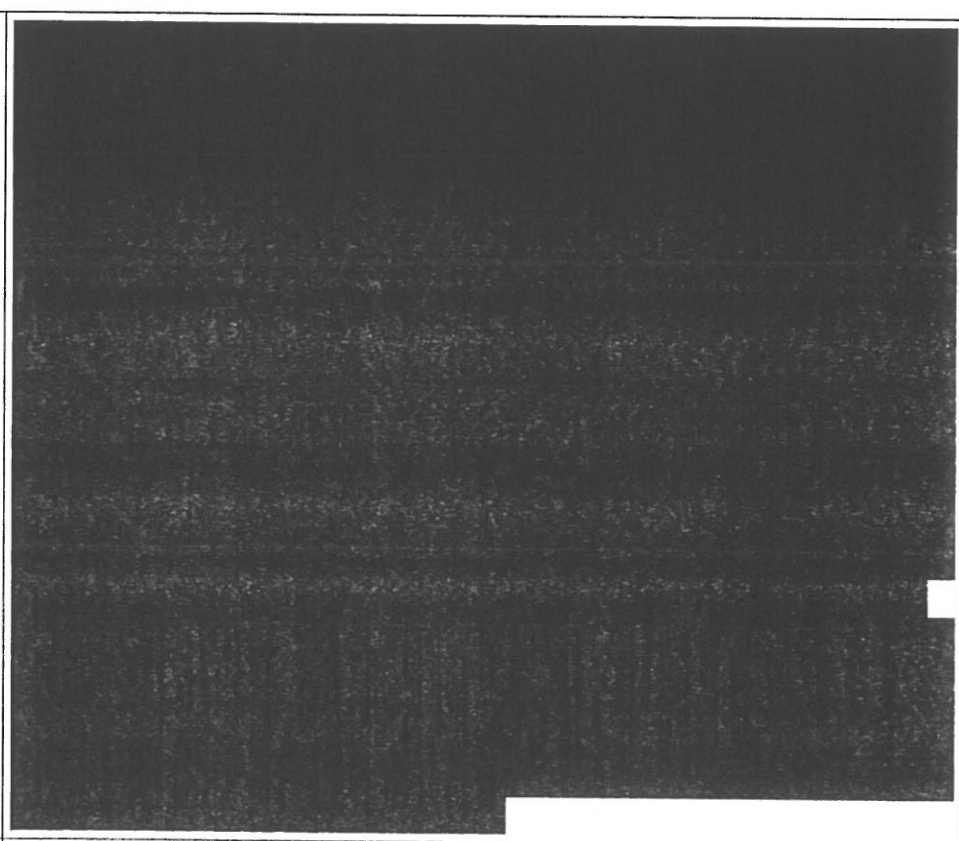
10.10.2019 Marta Dąbrowska

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
rozdz. 3.1.2.3, str. 15, akapit 1	<p>Zapisy dotyczące wnioskowanego wskazania zawarte w proponowanym programie lekowym są zgodne z obecnymi zapisami istniejącego programu lekowego. Zarówno cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI, jak i panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX-4, stosowane w pierwszej linii leczenia, posiadają zawężone wskazanie zawarte w ramach istniejącego programu lekowego B.4 pt. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)” w porównaniu do zarejestrowanego wskazania zgodnego z charakterystykami produktów leczniczych (ChPL) (Erbitux oraz Vectibix). W przypadku obu wspomnianych schematów leczenia pacjenci z mutacją BRAF V600E nie są kwalifikowani do istniejącego programu lekowego. W związku z powyższym kryterium nieobecności mutacji w genie BRAF V600E zostało również uwzględnione we wnioskowanym wskazaniu.</p>
rozdz. 3.4.1, str. 21, akapit 3 oraz rozdz. 4.3, str. 44, akapit 3	<p>Należy zauważyć, że publikacja z czasopisma <i>Prescrire</i> pochodząca z 2013 r. została przygotowana przed datą opublikowania ostatecznych wyników badań rejestracyjnych dla panitumumabu stosowanego z chemioterapią według schematu FOLFOX lub FOLFIRI. Wspomniana publikacja powołuje się na wyniki badań z 2010 r., podczas gdy ostateczne wyniki z przywoływanych badań opublikowane zostały w 2014 r. [Douillard 2014, Peeters 2014].</p> <p>Warto również zaznaczyć, że wszystkie nowsze wytyczne kliniczne (PTOK 2015, ESMO 2016, ACS 2016, SIGN 2011 zaktualizowane w 2016 r, NCCN 2018, AHS 2018, SEOM 2018) odnalezione przez analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wskazują na stosowanie panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX/FOLFIRI jako jedną z opcji terapeutycznych powołując się również na udowodniony wpływ panitumumabu stosowanego w 1 linii leczenia mCRC na wydłużenie mPFR oraz mOS.</p> <p>Dodatkowo rekomendacja ESMO 2016 wskazuje, że leki anty-VEGF (bewacyzumab) oraz anty-EGFR (cetuksymab i panitumumab) poprawiają wyniki kliniczne u pacjentów z mCRC w kombinacji z chemioterapią (FOLFOX lub FOLFIRI) skojarzoną w pierwszej linii leczenia — zalecenie o wysokiej sile dowodów (I „dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności”), oraz o wysokim stopniu rekomendacji (A „mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane”).</p>
rozdz. 4.1.3.2, str. 34, ostatni podpunkt	<p>Brak wyników mediany przeżycia całkowitego skojarzenia PAN+FOLFIRI w badaniu <i>Degirmencioglu 2019</i> wiąże się z niewielką liczebnością populacji stosującej wnioskowany schemat</p>

<p>z „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”</p>	<p>leczenia (N=11) oraz z krótkim czasem obserwacji tychże pacjentów w przywołanym badaniu. W publikacji <i>Degirmencioglu 2019</i> nie określono dokładnie okresu obserwacji pacjentów stosujących skojarzenie PAN+FOLFIRI, a jedynie zaznaczono, że jednym z ograniczeń tego retrospektywnego badania był krótszy czas obserwacji tychże pacjentów względem pacjentów leczonych pozostałymi schematami.</p> <p>Niemniej nieosiągnięcie mediany przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących PAN+FOLFIRI świadczy o tym, że w chwili zakończenia obserwacji większość pacjentów stosujący skojarzenie PAN+FOLFIRI nadal żyło, co również potwierdza skuteczność wnioskowanego schematu leczenia w analizowanej populacji.</p>
<p>rozdz. 4.2.1.4, str. 43, akapit 7 — „FDA”</p>	<p>Odnaleziony komunikat bezpieczeństwa wydany w 2015 roku przez FDA odnosi się do populacji pacjentów z mCRC z mutacją genów RAS, należy więc zauważyć, że pacjenci Ci zostali wykluczeni z wnioskowanego programu lekowego – poprzez następujące kryterium kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego: <i>nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E.</i></p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że odnaleziony komunikat FDA został opublikowany w okresie gdy identyfikowano doniesienia, że uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na terapię z zastosowaniem przeciwciała anty-EGFR jest warunkowane nie tylko brakiem mutacji w genach KRAS, ale również brakiem obecności mutacji w genach NRAS i BRAF.</p> <p>Należy również zaznaczyć, że zgodnie z danymi z publikacji <i>Weeraratne 2011</i> oraz <i>Ketzer 2018</i> panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią charakteryzuje się niskim ryzykiem immunogenności, ponieważ jest to w pełni ludzkie przeciwciało [<i>Shim 2011</i>] i udowodniono również, że występowanie tychże przeciwciał w organizmie ludzkim nie wpływa na tolerancję oraz profil bezpieczeństwa terapii panitumumabem.</p>
<p>rozdz. 5.3., str. 52, tab. 33, wiersz 2</p>	<p>Definicja populacji docelowej w analizie ekonomicznej stanowiła jedynie pewne uproszczenie sposobu zdefiniowania populacji docelowej. Przedstawiona analiza ekonomiczna dotyczy oczywiście całej wnioskowanej populacji, zgodnej z kryteriami kwalifikacji we wnioskowanym programie lekowym. Ponadto w świetle wybranej metodologii przeprowadzenia analizy ekonomicznej – CMA – w której porównywano jedynie koszty terapii, oszacowane na podstawie dawkowania opisanego w programie lekowym, powyższe uproszczenie sposobu opisu definicji populacji nie wpływa na zrozumienie i wnioskowanie z przeprowadzonej analizy ekonomicznej.</p>
<p>rozdz. 6.3.1, str. 60, akapit 4 oraz</p>	<p>Należy zauważyć, że zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego przesłaną w odpowiedzi na zapytanie AOTMiT, tak jak cytuje to Agencja, większość chorych powinna otrzymywać cetuksymab (CET) w schemacie 14-dniowym, ██████████</p>

<p>rozd. 11, str. 71, akapit 2 z „Wpływ na budżet płatnika publicznego”</p>	
<p>rozd. 6.3, str. 59, tab. 36, wiersz 4 oraz rozdz. 6.3.1, str. 60, akapit 2 oraz rozdz. 6.4, str. 61, akapit 3 oraz rozdz. 11, str. 71, akapit 3 z „Wpływ na budżet płatnika publicznego” oraz rozdz. 13, str. 74, podpunkt 1 z „Analiza wpływu na budżet”</p>	 <p>W odniesieniu do uwagi o przyjętych źródłach danych wykorzystanych w oszacowywaniu wielkości populacji docelowej, należy zauważyć, że w oszacowaniu prognozowanej liczebności populacji leczonej PAN+FOLFIRI wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych epidemiologicznych. Ponadto wynik przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji jest zbliżony do wyniku otrzymanego w ramach obliczeń analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z wartością wskazaną przez Konsultanta Krajowego prof. Macieja Krzakowskiego [Analiza weryfikacyjna; rozdz. 6.3.1, str. 59-60, akapit 1] co świadczy o poprawności przeprowadzonych wyliczeń oraz przyjętych założeń.</p>
<p>rozd. 13, str. 74, podpunkt 1 i 2 z „Analiza wpływu na budżet”</p>	

	
<p>rozd. 11, str. 71, akapit „Uwagi do zapisów programu lekowego”</p>	<p>Zawężenie kryteriów włączania pacjentów do programu lekowego (ECOG: 0-1) jest nie tylko zgodne z opinią Konsultanta Krajowego prof. Macieja Krzakowskiego, ale również tożsame z kryteriami kwalifikacji pacjentów do leczenia panitumumabem i cetuksymabem stosowanych w pierwszej linii leczenia w obecnie obowiązującym programie lekowym B.4.</p>
<p>rozd. 11, str. 71, akapit „Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej”</p>	<p>Zgodnie z najnowszymi doniesieniami pierwotna lokalizacja guza jest kolejnym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie anty-EGFR wynikającym z różnic w zakresie cech kliniczno-patologicznych, występowania biomarkerów molekularnych występujących w zależności od lokalizacji guza. Doniesienia te dotyczą zarówno odpowiedzi na leczenie cetuksymabem, jak i panitumumabem. Doniesienia wskazują, iż w guzach o prawostronnej pierwotnej lokalizacji stwierdzono m.in. częstsze występowanie mutacji w genach BRAF i KRAS [Natsume 2018], a więc populacji nieobjętej niniejszym wnioskowaniem (wykluczonej zgodnie z kryteriami kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego).</p>
<p>rozd. 13, str. 74, podpunkt z „Analiza kliniczna”</p>	<p>Uzasadnienie przeprowadzenia przeglądu systematycznego w populacji minimalnie szerszej niż wnioskowana (co jest zgodne z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0)) zostało przedstawione w aneksie do zlecenia (komentarzu do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 23.08.2019 r. nr OT.4331.39.2019.CG.4). Jak zauważono w aneksie, wstępne wyniki przeglądu badań pierwotnych wskazywały na ograniczoną ilość badań odnoszących</p>

	<p>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 przypadku ocenianej technologii jedynym badaniem, w którym przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu PAN+FOLFIRI dla populacji bez mutacji zarówno w genach RAS jak i BRAF, było badanie Karthaus 2016. Wspomniane wyniki zostały przedstawione tabelarycznie w aneksie do zlecenia.</p>
<p>rozd. 13, str. 74, podpunkt z „Analiza ekonomiczna”</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu nie odnaleziono analiz ekonomicznych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Dodatkowo, również analitycy Agencji nie przedstawili żadnych analiz umożliwiających przeprowadzenie takiej walidacji.</p>
<p>Douillard 2014 — Douillard JY et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(7):1346-55. Ketzer 2018 — Ketzer S et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Panitumumab in the Treatment of Colorectal Cancer. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2018;57(4):455-473. Peeters 2014 — Peeters M. et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(1):107-16. Shim 2011 — Shim H. One target, different effects: a comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets. <i>Exp Mol Med.</i> 2011;43(10):539–549. Weeraratne 2011 — Weeraratne D. et al. Immunogenicity of panitumumab in combination chemotherapy clinical trials. <i>BMC Clin Pharmacol.</i> 2011;11(17). Natsume 2018 – Natsume et al. Clinicopathological and molecular differences between right-sided and left-sided colorectal cancer in Japanese patients, <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i>, Volume 48, Issue 7, July 2018, Pages 609–618,</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

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.)

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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

