

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
ul. Żwirki i Wigury 18A  
02-092 Warszawa  
tel. +48 22 440 33 00  
fax +48 22 440 35 50

Eli Lilly Polska spółka z o.o.  
ul. Żwirki i Wigury 18A  
02-092 Warszawa

Warszawa, 10 października 2014 roku

Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Sekretariat  
2014 -10- 10  
5286  
Ip. z Kontrowersji.....  
Pole załączników.....  
pozostałe.....

**Szanowny Pan  
Wojciech Matuszewicz  
Prezes Agencji Oceny Technologii  
Medycznych  
Ul. Krasickiego 26,  
02-611 Warszawa**

**Dotyczy: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”**

**Szanowny Panie Prezesie,**

Korzystając z przysługującego prawa na podstawie art. 35 ust. 4 ustawy o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) w załączeniu przekazuję wypełniony formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i analiz wnioskodawcy.

Pozostaję z wyrazami szacunku,

Dr Radunka Cvejć  
Dyrektor ds. Korporacyjnych

Eli Lilly Polska Sp. z o. o.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	AOTM-OT-4351-23/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”

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

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

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

1. **Deklaracja konfliktu 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:** Radunka Cvejć

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”.

Czego dotyczy DKI:

- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członek Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: ...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,

**Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**

<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. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

**UWAGA!**

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

**Część A**

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>4</sup>, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

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

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

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

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

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

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

Pracownik firmy Eli Lilly Polska - wnioskodawcy

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

<sup>4</sup> niepotrzebne skreślić

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

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI ..... *Radunia Ciejca* ..... *10.10.2014*

### Część B

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

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI .....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Analiza weryfikacyjna Agencji - aneks do zlecenia 190/2</p> <p>Str. 6</p> <p>oraz</p> <p>Analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>Str. 15</p>	<p>Dotyczy: Zarejestrowane wskazania do stosowania</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zarejestrowane wskazania do stosowania Alimta to:</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej</u></p> <p>ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczona do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p>ALIMTA w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>ALIMTA w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p>
<p>Analiza weryfikacyjna Agencji - aneks do zlecenia 190/2</p> <p>Str. 18</p>	<p>Dotyczy: opinia –</p> <p>1. „Co prawda są wyniki badania III fazy wskazujące na wydłużenie całkowitego przeżycia, ale efekt ten jest niewielki (różnica w medianie 1,3 mies), wpływ na jakość życia nieznan, a to jest ważniejsze niż niewielkie wydłużenie czasu życia. Przewidywany czas przeżycia chorych na zaawansowanego NDRP jest względnie krótki (kilka miesięcy) i spędzenie tego czasu na długotrwałym, związanym z niedogodnościami leczeniu, budzi wątpliwości.”</p> <p>W badaniu PARAMOUNT wykazano, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana) - istotną statystycznie 22% redukcją ryzyka zgonu (HR, 0.78; p=0,0195; mediana OS: pemetreksed, 13.9 miesięcy; placebo, 11.0 miesięcy), <b>różnica 2.9 miesiąca</b></li> <li>• istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia I linii, w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana) - (HR, 0.78; p=0,0191; mediana OS: pemetreksed, 16.9 miesięcy; placebo, 14.0 miesięcy),</li> <li>• brakiem istotnych statystycznie (p&gt;0,05) różnic w zakresie jakości życia ocenianej na podstawie wartości wstępnych,</li> <li>• brakiem istotnych statystycznie (p&gt;0,05) różnic w zakresie jakości życia względem wartości początkowych, mierzonej w skali EQ-5D po: 1., 2., 3., 4., 5., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18. cyklu leczenia oraz 30 dni po zakończeniu udziału w badaniu.</li> </ul>

RC

2. „Ewentualną decyzję refundacyjną należy rozpatrywać w kontekście innych, pilniejszych niezaspokojonych potrzeb w tej grupie chorych, w szczególności nowych leków ukierunkowanych molekularnie o spektakularnej aktywności (kryzotynib, afatinib).”

Zarówno kryzotynib jak i afatinib są lekami ukierunkowanymi molekularnie, dopuszczonymi do stosowania w wybranych, ograniczonych grupach chorych:

- Kryzotynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim (z obecną rearanżacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer).
- Afatinib, stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR.

Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR (stanowiących niewielką subpopulację chorych na raka gruczołowego należącego do NDRP niepłaskonabłonkowych), a kryzotynib - z rearanżacją genu ALK.

Mutacje aktywujące EGFR występują w rakach gruczołowych u około 10-15% chorych rasy białej i u 30-60% chorych populacji wschodnioazjatyckiej (częściej u kobiet, osób niepalących i chorych na raka gruczołowego). (Jassem 2014)

Szacuje się, że rearanżacja genu ALK występuje w przypadku ok. 3-5% NDRP o histologii głównie gruczołowej. (Camidge 2012)

Niepłaskonabłonkowy rak płuca stanowi od 62,15% do 89,58% wszystkich niedrobnokomórkowych raków płuca. Polskie dane wskazują na odsetek równy 62,15%-84,22%. Dane zagraniczne potwierdzają powyższe wartości wskazując na odsetek raków niepłaskonabłonkowych wśród NDRP równy 75,84%-89,58%. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zarejestrowane wskazania do stosowania pemetreksedu to:

- ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

- ALIMTA w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

- ALIMTA w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

- ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczona do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

Analiza weryfikacyjna Agencji - aneks do zlecenia 190/2

Dotyczy: Analiza ekonomiczna;

Zgodnie z uwagami Agencji dotyczącymi czasu leczenia – II linia do progresji: stosowanie pemetreksedu w ramach II linii zarówno według wytycznych Polskich (PTOK 2013, jak i Europejskich (ESMO 2014), a także badania rejestracyjnego Hanna 2004 powinno zależeć od wyników kontroli choroby i toksyczności.

RC

Str. 19	Aktualnie jest ono ograniczone do 4-6 cykli terapii poprzez zapisy obowiązującego w Polsce programu lekowego. W tym kontekście w opinii wnioskodawcy wykorzystanie do analizy proponowanych zmian w programie lekowym oszacowań cen zbytu netto, przy którym ulegną zrównaniu koszty stosowania leczenia II linii pemetrekselem w scenariuszu istniejącym i prognozowanym nie powinno mieć miejsca z uwagi na fakt, że terapią o potwierdzonej skuteczności jest stosowanie pemetreksedu do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji pacjenta lub badacza o przerwaniu leczenia, a nie ograniczona do określonej liczby cykli.
Analiza weryfikacyjna Agencji - aneks do zlecenia 190/2	Dotyczy: oszacowanie wielkości populacji stosującej pemetrekselem w I linii oraz oszacowanie populacji docelowej
Str. 21	Dodatkowym argumentem, że wyniki analizy wpływu na budżet decyzji o finansowaniu stosowania produktu Alimta (pemetrekselem) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące przy uwzględnieniu populacji oszacowanej przez Konsultanta Krajowego są zawyżone i nie odpowiadają scenariuszowi najbardziej prawdopodobnemu jest przedstawione przez analityków AOTM oszacowanie populacji stosującej pemetrekselem w I linii leczenia na 786/800 pacjentów.
oraz	Biorąc powyższe pod uwagę można dodatkowo stwierdzić, że wyniki analizy wpływu na budżet decyzji o finansowaniu stosowania produktu Alimta (pemetrekselem) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące przedstawione przez wnioskodawcę w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym są wyższe od tych jakie uzyskano by stosując w obliczeniach wielkość populacji stosującej pemetrekselem w I linii oszacowaną przez analityków AOTM.
Analiza weryfikacyjna Agencji	
Str. 46-47	Przedstawione w analizie wartości należy zatem uznać za konserwatywne (generujące wyższe wydatki niż w praktyce).

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>5</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

<sup>5</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.)

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.

Radunia Ciejic'