

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 wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.6.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (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 przestać 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: Anna Pieczonka

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”

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 upubliczonym 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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.)

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 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 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.

Przedstawiciel Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ 12.01.2018 r.

Anna Pieciorczyk

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 6.3, tabela 31, str. 58 oraz rozdział 6.3.1, str. 60 w AWA	<p>Dotyczy opinii analityków AOTMiT wskazującej, że „<i>biorąc pod uwagę oszacowania liczebności populacji i sposób dawkowania kryzotynibu, określone przez wnioskodawcę miesięczne wielkości dostaw opakowań leku mogą być niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania na lek w populacji docelowej</i>”. Analitycy AOTMiT argumentują, że przyjęte w analizie wnioskodawcy założenie o stopniowym, równomiernym włączaniu pacjentów do przedmiotowego programu lekowego w ciągu całego roku stanowi ograniczenie i sugerują, że w wariantcie zakładającym rozpoczęcie terapii w pierwszym miesiącu danego roku przez wszystkich kwalifikujących się do leczenia pacjentów, zużytych zostanie większa liczba opakowań niż ta zadeklarowana we wniosku refundacyjnym. Analitycy AOTMiT sugerują konieczność przeprowadzenia analizy wrażliwości założenia o stopniowym, równomiernym włączaniu pacjentów do przedmiotowego programu lekowego w ciągu całego roku.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Należy zwrócić uwagę, że sugerowane w AWA założenie o rozpoczęciu terapii w pierwszym miesiącu danego roku przez wszystkich kwalifikujących się do leczenia pacjentów jest założeniem niewiarygodnym i błędnym w świetle charakterystyki populacji docelowej wskazanej we wniosku oraz danych historycznych dotyczących realizacji innych programów lekowych w onkologii, w tym przede wszystkim programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc (B.6), w ramach którego od listopada 2016 roku refundowany jest kryzotynib w populacji pacjentów z rearanżacją w genie ALK (populacja niemal identyczna w stosunku do wnioskowanej populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1).</p> <p>W kontekście charakterystyki populacji docelowej, należy pamiętać, że wniosek dotyczy choroby nowotworowej (niedrobnokomórkowy rak płuc), w stadium zaawansowania III/IV tj. populacji, w której szacowany czas przeżycia najczęściej nie przekracza roku. Rozpowszechnienie i zapadalność w populacji docelowej są więc w zasadzie niemal tożsame. Założenie o rozpoczęciu terapii w pierwszym miesiącu danego roku przez wszystkich kwalifikujących się do leczenia pacjentów jest możliwe jedynie w przypadku chorób o przewlekłym charakterze, w których rozpowszechnienie znacząco przekracza zapadalność. Warto zwrócić uwagę, że w związku z wysoką umieralnością, w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania III/IV nie dochodzi do kumulacji liczby pacjentów oczekujących na leczenie i w praktyce pacjenci są włączani do leczenia bezpośrednio po postawieniu rozpoznania (nie powinni oczekiwać na leczenie). Należy też podkreślić, że rak płuca</p>

nie wykazuje sezonowości zachorowań (jak np. w przypadku grypy, w której faktycznie może dochodzić do sytuacji, w której w trakcie jednego miesiąca do leczenia włączani są wszyscy pacjenci), stąd założenie o równomiernym włączaniu pacjentów do przedmiotowego programu lekowego w ciągu całego roku jest założeniem jak najbardziej uzasadnionym i odzwierciedla charakterystykę populacji docelowej.

Włączenie do terapii wnioskowaną technologią wymaga potwierdzenia rearanżacji w genie ROS1 testem molekularnym. Tym samym nie jest możliwe jednoczesowe (w pierwszym miesiącu) wykonanie ponad 6 tysięcy biopsji i badań cytogenetycznych, podobnie jak nie jest możliwa technicznie weryfikacja histologiczna w tak dużej próbie, w tak krótkim czasie, a także odesłanie wyniku testu przez laboratorium i włączenie terapii kryzotynibem.

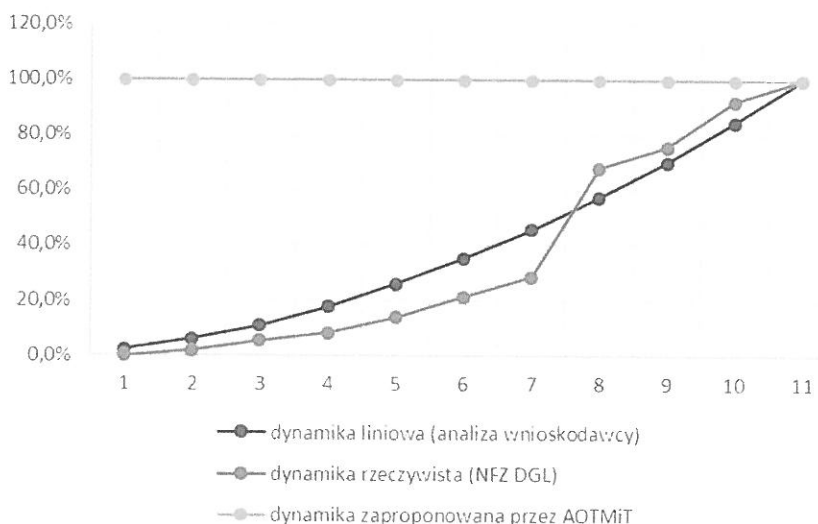
W związku z tym, że kryzotynib nigdy nie był refundowany we wnioskowanym wskazaniu u żadnego z pacjentów z NDRP dotychczas nie były wykonywane testy cytogenetyczne potwierdzające rearanżację w genie ROS1. Nie jest tym samym możliwe, aby w pierwszym miesiącu refundacji leku potwierdzić status rearanżacji ROS1 u wszystkich kwalifikujących się do leczenia pacjentów.

Należy także podkreślić, że zgodnie z wytycznymi IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), aby określić rearanżację w genie ROS1 w niedrobnokomórkowym raku płuca, należy u danego pacjenta w pierwszej kolejności wykluczyć mutację EGFR, następnie rearanżację w genie ALK i na samym końcu wykonać test w kierunku rearanżacji w genie ROS1. Testy te są wykonywane z trzech różnych próbek/fragmentów materiału diagnostycznego i nie są wykonywane jednoczesowo, ponieważ wymagają zupełnie innych urządzeń diagnostycznych, odrębnego zestawu odczynników diagnostycznych oraz wystarczającej ilości materiału diagnostycznego.

Należy również spojrzeć na dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań leku Xalkori w programie lekowym B.6. Obecnie dostępne są dane NFZ (komunikaty DGL) dla 11 miesięcy tj. od listopada 2016 do września 2017, a więc niemal rok. Analiza tych danych wskazuje, że w ciągu pierwszych trzech miesięcy zrefundowano w sumie 12 opakowań leku Xalkori co stanowi 5,4% wszystkich opakowań zrefundowanych w ciągu 11 miesięcy od wprowadzenia refundacji. W ciągu sześciu pierwszych miesięcy zrefundowano w sumie 48 opakowań leku Xalkori co stanowi 21,4% wszystkich opakowań zrefundowanych w ciągu 11 miesięcy od wprowadzenia do refundacji w programie lekowym. Wskazuje to jednoznacznie, że wariant analizy zakładający rozpoczęcie terapii w pierwszym miesiącu danego roku przez wszystkich kwalifikujących się do leczenia pacjentów jest niezgodny z rzeczywistym tempem włączania pacjentów do programu lekowego, a także możliwościami logistyczno-technicznymi dotyczącymi przesłania i analizy

cytogenetycznej badanego materiału. Co więcej, należy zwrócić uwagę, że zaproponowany w analizie wnioskodawcy wariant zakładający stopniowe, równomierne włączania pacjentów do przedmiotowego programu lekowego w ciągu całego roku, jest założeniem konserwatywnym tj. w kontekście cytowanych wyżej danych o refundacji Xalkori w programie lekowym B.6 ma raczej tendencję do przeszacowania, a nie niedoszacowania populacji leczonej w danej jednostce czasu (szczególnie w 1 roku trwania programu lekowego). W wariantcie przyjętym w analizie wnioskodawcy, w ciągu pierwszych trzech miesięcy zrefundowanych miało być 11,0% (vs. 5,4% w danych rzeczywistych) wszystkich opakowań Xalkori zrefundowanych w ciągu 11 miesięcy od wprowadzenia refundacji, a w ciągu sześciu pierwszych miesięcy 35,4% (vs. 21,4%) wszystkich opakowań zrefundowanych w ciągu 11 miesięcy od wprowadzenia refundacji. Różnice dotyczą głównie pojedynczych miesięcy - wg danych DGL w czerwcu 2017 i sierpniu 2017 zrefundowano znacznie więcej opakowań Xalkori niż w pozostałych miesiącach. Nie mniej, w dalszym ciągu w przekroju 11 miesięcy, dynamika liniowa daje nieco mniejszą liczbę pacjentów włączanych do leczenia niż rzeczywista dynamika obserwowana w programie lekowym B.6 – patrz rycina poniżej.

Porównanie dynamiki włączania pacjentów leczonych kryzotynibem do programu lekowego (dynamika liniowa vs. rzeczywista vs. zaproponowana w AWA).



Rozdział 6.3.3,
str. 61 w AWA

Dotyczy uwzględnienie w analizie wpływu na budżet możliwości wykonania ponownej biopsji i powtórzenia diagnostyki molekularnej w przypadku, gdy pierwotnie pobrana próbka była za mała / uległa zniszczeniu lub wynik testu był niejednoznaczny.

Odpowiedź:

Należy zwrócić uwagę, że w opinii ekspertów klinicznych procedurę ponownej biopsji przeprowadza się niezwykle rzadko ze względu na

	<p>wysokie ryzyko takiego zabiegu, w tym m.in. potencjalne ciężkie lub śmiertelne powikłania takie jak odma opłucnowa (około 30% pacjentów poddawanych biopsji), zator powietrzny czy krwawienie do jamy opłucnowej. Należy podkreślić, że rearanżacja w genie ROS1 jest rzadko wykrywana (ok 1%) i ryzyko zgonu związanego z biopsją, które wynosi około 0,1%, jest tylko 10-krotnie mniejsze od szansy zdiagnozowania ROS1+ NDRP. Nie jest zatem jedyną kwestią zgoda lub brak zgodny pacjenta na powtórne badanie, ale przede wszystkim kliniczne uzasadnienie do podejmowania ryzyka u pacjentów w ciężkim stanie (III/IV stopień zaawansowania nowotworu), którym proponowane jest jedynie leczenie paliatywne, a nie możliwość wyleczenia. Ponowną biopsję wykonuje się bardzo rzadko, zwykle w przypadku braku możliwości oceny histopatologicznej typu nowotworu. Jest ona przeprowadzana na początku procesu diagnostycznego, a nie na etapie oceny typu molekularnego NDRP (m.in. oceny rearanżacji w genie ROS1), który następuje później. Nie należy również mylić diagnostyki mutacji genu EGFR, na którą najprawdopodobniej powoływali się eksperci cytowani przez AOTMiT z oceną rearanżacji w genie ROS1. Metodyka diagnostyki w kierunku mutacji genu EGFR (RT-PCR, ang. real time polymerase chain reaction) jest całkowicie odmienna od metodyki identyfikacji rearanżacji w genie ROS1 (FISH, technika fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ). Wymagania odnośnie materiału histopatologicznego do badania z użyciem FISH są znacznie bardziej restrykcyjne w stosunku do badania RT-PCR.</p>
--	---

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

12.01.2018 Anna Reczka

3. 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
	—

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

* 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.