



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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.28.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alecensa (alectinibum) w ramach programu lekowego: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (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. 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:

Wiktor Janicki Członek zarządu Roche Polska Sp. z o. o.

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

Produktu leczniczego Alecensa (alectinibum) w ramach programu lekowego: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (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 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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, 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 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.

.....

.....

.....

.....

⁵ *niepotrzebne skreślić*

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI



Signed by /
Podpisano przez:

Wiktor Jerzy
Janicki

Date / Data: 2018-
10-03 18:07

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



.....
Signed by /
Podpisano przez:

Wiktor Jerzy
Janicki

Date / Data: 2018-
10-03 18:08

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi		
Str. 27	<p>Zapis w AWA: <i>„Wybór przez wnioskodawcę komparatora jako chemioterapii skojarzonej, złożonej z pemetreksedu w połączeniu pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (...). Nie mniej jednak, pominięcie innych wariantów chemioterapii stosowanych w populacji docelowej wpływa na ograniczenie wiarygodności przedstawionych analiz.”</i></p> <p>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</p> <p>Należy podkreślić, że opinia eksperta klinicznego zaprezentowana w AWA wskazuje, że aż ¾ pacjentów stosuje właśnie schemat PMX + P, zatem to ten schemat stanowi najczęstszą praktykę kliniczną.</p> <table border="1" data-bbox="558 817 1157 1030"> <tr> <td>Chemioterapia z udziałem cisplatyny i pemetreksedu – 75% leczonych</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia z udziałem cisplatyny i innych cytostatyków III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel) – 25% leczonych</td> </tr> </table> <p>Dodatkowo dostępne dowody naukowe (zaprezentowane w Analizie Problemu Decyzyjnego) potwierdzają, że schemat PMX + P jest najskuteczniejszą spośród dostępnych możliwych do zastosowania terapii. Najnowsza metaanaliza Xiao 2016⁶ agregująca wyniki 10 badań klinicznych (4 RCT i 6 nRCT) dla 2 551 pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych w ramach I linii, wskazuje na wyższą skuteczność schematu PMX + P w porównaniu do GEM + P, DOC + P w odniesieniu do przeżycia całkowitego; HR = 0,86 [0,77; 0,97], p = 0,01. Oznacza to, że wskaźniki efektywności klinicznej uzyskane dla porównania alektynibu z PMX + P można traktować jako reprezentatywne również dla porównania z innymi dostępnymi w Polsce opcjami terapeutycznymi.</p>	Chemioterapia z udziałem cisplatyny i pemetreksedu – 75% leczonych	Chemioterapia z udziałem cisplatyny i innych cytostatyków III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel) – 25% leczonych
Chemioterapia z udziałem cisplatyny i pemetreksedu – 75% leczonych			
Chemioterapia z udziałem cisplatyny i innych cytostatyków III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel) – 25% leczonych			
Str. 35	<p>Zapis w AWA: <i>„Ograniczenia dotyczące metodyki badań: „W badaniu ALEX, jedynym punktem końcowym ocenianym przez niezależną komisję był PFS, pozostałe punkty końcowe podlegały ocenie badaczy. Ze względu na fakt, że badanie było typu open label, należałoby uznać, że badanie oparte na niezależnej ocenie komisji charakteryzowałoby się mniejszym ryzykiem błędu i byłoby najbardziej odpowiednie do zastosowania w procesie decyzyjnym. Ponadto autorzy wytycznych SMC 2018 zwracają uwagę, że forma otwartego badania klinicznego może wpływać na zgłaszanie subiektywnych wyników, takich jak zdarzenia niepożądane i jakość życia.”</i></p> <p>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</p> <p>Błędne jest stwierdzenie, że w badaniu ALEX, jedynym punktem końcowym ocenianym przez niezależną komisję był PFS. W ocenianym badaniu ALEX oprócz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, punktem końcowym ocenianym przez</p>		

⁶ Xiao H-Q, Tian R-H, Zhang Z-H, Du K-Q, Ni Y-M. (2016) Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 9:1471–1476.

	<p>niezależną komisję była również odpowiedź na leczenie, czas do progresji w OUN oraz przeżycie całkowite. W publikacji Peters 2017⁷ „Secondary end points were independent review committee–assessed progression-free survival, time to CNS progression, objective response rate, and overall survival.” oraz “All CNS end points were assessed by the independent review committee”.</p> <p>Dodać należy, że w ocenianym problemie zdrowotnym przeprowadzenie badania randomizowanego z obecnością zaślepienia jest praktycznie niemożliwe. Leki stosowane w ramach ramienia kontrolnego (chemioterapia) cechują się wysoką toksycznością oraz specyficznym profilem bezpieczeństwa (np. wysoka emetogenność cisplatyny), a zatem zaślepienie badaczy i pacjentów byłoby nieskuteczne.</p>
Str. 35	<p>Zapis w AWA: <i>„W badaniu ALEX autorzy zaznaczyli, że zgodnie z protokołem, cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony, ale jednocześnie zawarto adnotację, że pacjenci w grupie KRYZ, u których wystąpiła progresja choroby mogli rozpocząć leczenie ALC. Komisja NICE zwróciła uwagę, że w badaniu ALEX, pacjenci po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku, mogli otrzymać leczenie innym lekiem. Stwierdzono w raporcie, że istnieje znaczna niepewność co do późniejszych terapii otrzymywanych w badaniu i ich wpływu na oszacowania dotyczące przeżycia całkowitego, co należałoby wziąć pod uwagę w procesie decyzyjnym”</i></p> <p>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</p> <p>W badaniu ALEX dopuszczono możliwość, by pacjenci po progresji CRZ przeszli na leczenie ALC, o ile był on dostępny w danym kraju. Należy podkreślić, że podejście takie jest zgodne z GCP, gdyż nieetycznym byłoby zakazanie stosowania alektynibu w ramieniu kontrolnym. Jednocześnie należy zauważyć, że możliwość stosowania alektynibu po wystąpieniu progresji u pacjentów stosujących kryzotynib faworyzuje grupę kontrolną.</p>
Str. 36	<p>Zapis w AWA: <i>„Różnicę w charakterystyce pacjentów w badaniu ALEX i PROFILE 1014 stanowili pacjenci z przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania. W badaniu ALEX wspomniana subpopulacja stanowiła 38-42%, natomiast w badaniu PROFILE 1014 26-27% (przerzuty do mózgu).”</i></p> <p>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</p> <p>Należy wskazać, że analiza w podgrupach w zależności od braku/obecności przerzutów do OUN przeprowadzona w ramach badania ALEX wykazała, że przewaga ALC nad CRZ dotyczy wszystkich chorych niezależnie od obecności przerzutów. Tym samym różnica w odsetku pacjentów z przerzutami do mózgu pomiędzy badaniami ALEX i PROFILE 1014 nie ma istotnego wpływu na wyniki porównania pośredniego.</p>
Str. 57	<p>Zapis w AWA: <i>„W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią (kryzotynib refundowany jest w innej linii leczenia), w analizie klinicznej przedstawiono jedynie porównanie pośrednie. Brak jest badania randomizowanego, które w bezpośrednim porównaniu wykazywałoby wyższość alektynibu nad refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią (np. złożoną z pemetreksedu i cisplatyny).”</i></p> <p>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</p> <p>Należy zaznaczyć, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej nie precyzuje, że wyższość leku nad

⁷ Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, i in. (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 377(9):829–838.

technologiami alternatywnymi powinna być wykazana w ramach badania RCT bezpośrednio porównującego interwencje (art. 13 ust. 3. *Jeżeli analiza kliniczna (...) nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu...*).

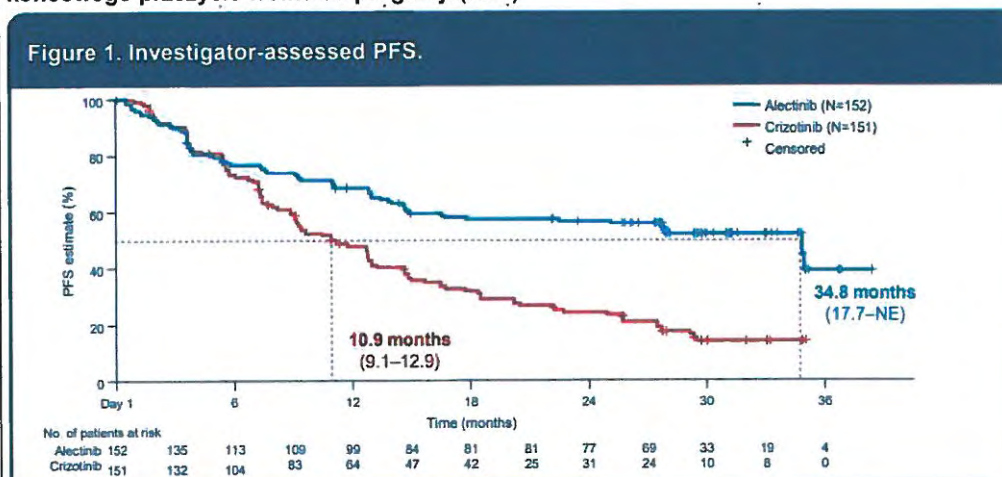
- Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego (rozdz. 3.2.3). Celem przeprowadzenia porównania pośredniego jest wykazanie wyższości (lub jej braku) interwencji nad komparatorem.

Dostępne badania kliniczne w sposób jednoznaczny i nie budzący żadnych wątpliwości dowodzą o wyższej skuteczności alektynibu nad chemioterapią (pemetrexed w skojarzeniu z pochodnymi platyny):

- 1) W badaniu randomizowanym ALEX wykazano przewagę alektynibu nad kryzotynibem,
- 2) W badaniu randomizowanym PROFILE 1014 wykazano przewagę kryzotynibu nad schematem pemetrexed + pochodne platyny,
- 3) **Wyniki w/w badań rozpatrywane łącznie potwierdzają zatem że alektynib jest skuteczniejszy od chemioterapii** (wynika to z zasad logiki, że jeśli $A > B$ i jednocześnie $B > C$ to oznacza że $A > C$).

Najbardziej aktualne wyniki badania ALEX, zaprezentowane podczas konferencji ASCO 2018⁸ wskazują, że mediana PFS w grupie alektynibu wynosi 34,8 mies., podczas gdy w ramieniu kryzotynibu była ponad 3-krotnie krótsza (10,9 mies). Dla porównania w badaniu PROFILE 1014 mediana PFS dla kryzotynibu wynosiła 10,9 mies., a dla PMX + P tylko 7,0 mies. Z kolei ORR w badaniu ALEX oszacowano na 83% i 75% odpowiednio dla alektynibu i kryzotynibu, natomiast w badaniu PROFILE 1014 na 74% i 45% odpowiednio dla kryzotynibu oraz PMX + P.

Wykres. 1 Wyniki skuteczność badania ALEX (data cut-off December 2017) dla punktu końcowego przeżycie wolne od progresji (PFS)⁸



W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą zatem okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne (ALEX), w którym wykazano wyższość stosowanej technologii (alektynib)

⁸ D. Ross Camidge, Solange Peters, Tony Mok, Shirish M. Gadgeel, Parneet K. Cheema, Nick Pavlakakis (2018) Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. JCO.36.15 suppl.9043

	<p>nad kryzotynibem. Jednocześnie na podstawie porównania pośredniego, przeprowadzonego w oparciu o badania ALEX i PROFILE 1014 (również randomizowane badanie kliniczne) wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (PMX+P).</p> <p>Należy jednocześnie podkreślić, że w przedmiotowej AWA (str. 28) AOTMiT wskazuje, że technologią alternatywną dla alektynibu jest również cerytynib pomimo, że nie jest refundowany ze środków publicznych. AOTMiT uznaje za komparator nier refundowany cerytynib i przedstawia wyniki porównania pośredniego alektynib vs cerytynib. Niezrozumiałe oraz niespójne jest zatem wykluczenie z grona komparatorów, z uwagi na brak refundacji, kryzotynibu zwłaszcza, że istnieje badanie „head to head” ALEX porównujące alektynib vs kryzotynib.</p>
Str. 53	<p><u>Zapis w AWA:</u></p> <p><i>„W modelu nie uwzględniono kolejnych linii leczenia, co jest znacznym uproszczeniem, zakładając po linii II jedynie monitorowanie stanu zdrowia po progresji i leczenie przeciwbólowe.”</i></p> <p><u>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</u></p> <p>Modelowanie kosztów III linii terapii związane jest z dużą niepewnością i ze względu na brak odpowiednich danych brak jest możliwości uwzględnienia wpływu stosowania III linii terapii na przeżycie całkowite pacjentów (OS). Tym samym wartość informacyjna wynikająca z uwzględnienia kosztów III linii jest znikoma. W związku z powyższym koszty III linii nie zostały uwzględnione w analizie. Koszty III linii, w przypadku ich uwzględnienia w oparciu o dostępne dane, miałyby znikomy wpływ na końcowe wyniki analizy.</p>
Str. 53	<p><u>Zapis w AWA:</u></p> <p><i>„Nie uwzględniono też kosztów opieki terminalnej, tj. np. pobytu pacjentów w hospicjum.”</i></p> <p><u>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</u></p> <p>Zważywszy na dożywotni horyzont czasowy analizy, koszty opieki terminalnej, w przypadku ich uwzględnienia, naliczone zostałyby wszystkim pacjentom w każdym ramieniu analizy. W związku z tym uwzględnienie kosztów opieki terminalnej pozostałoby bez istotnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁹

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

⁹ 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 2016r., poz. 1536 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.