

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.18.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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: Anna Pieczonka

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

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, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 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. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.

Pracownik firmy Pfizer Polska Sp z o.o.

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

⁵ niepotrzebne skreślić

.....
.....
.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI


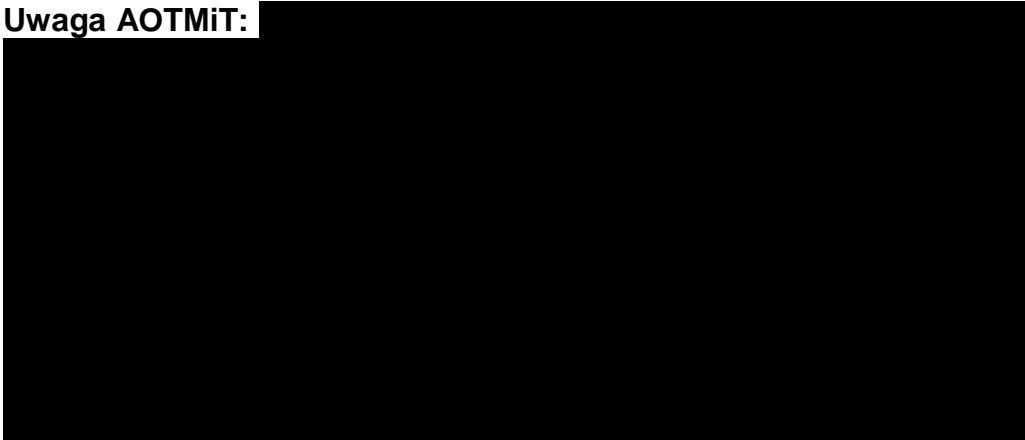
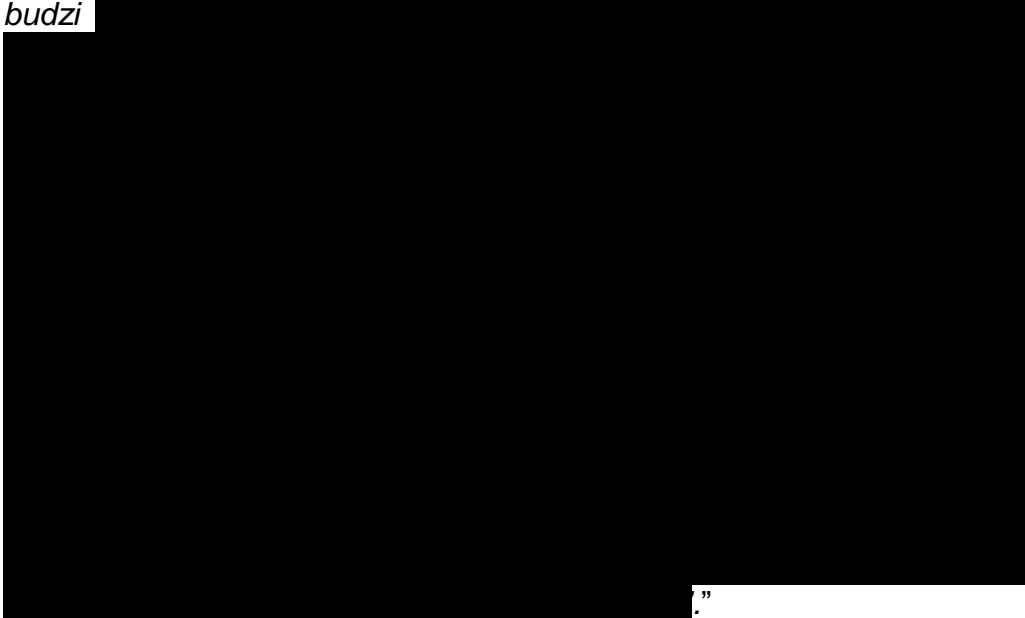

Anna Pieczonka 24.07.2020 r.....

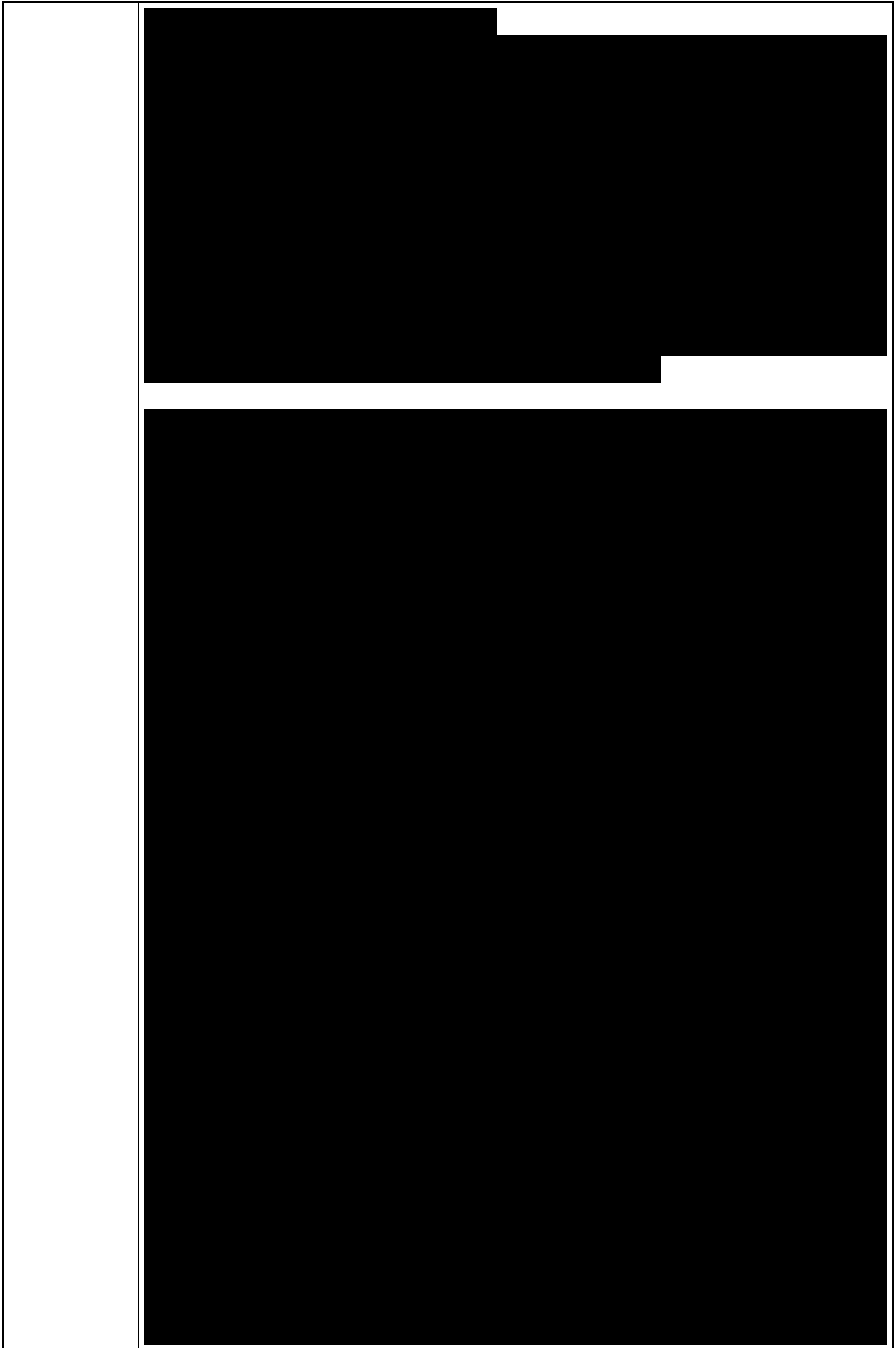
Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 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

Anna Pieczonka 24.07.2020 r.....

	<p>[REDACTED]</p>
■	<p>[REDACTED]</p>
■	<p>[REDACTED]</p>
■	<p>[REDACTED]</p>
■	<p>[REDACTED]</p>
■	<p>[REDACTED]</p>

	
<p>Rozdział 4.1.3.2, str. 35</p> <p>Tabela 39, str. 56</p> <p>Rozdział 5. 3.2, str. 57</p> <p>Rozdział 5.4, str. 58</p> <p>Rozdział 13. Str. 80</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p>  <p><i>„Duże wątpliwości analityków Agencji budzi</i></p>  <p>ODPOWIEDŹ:</p> 



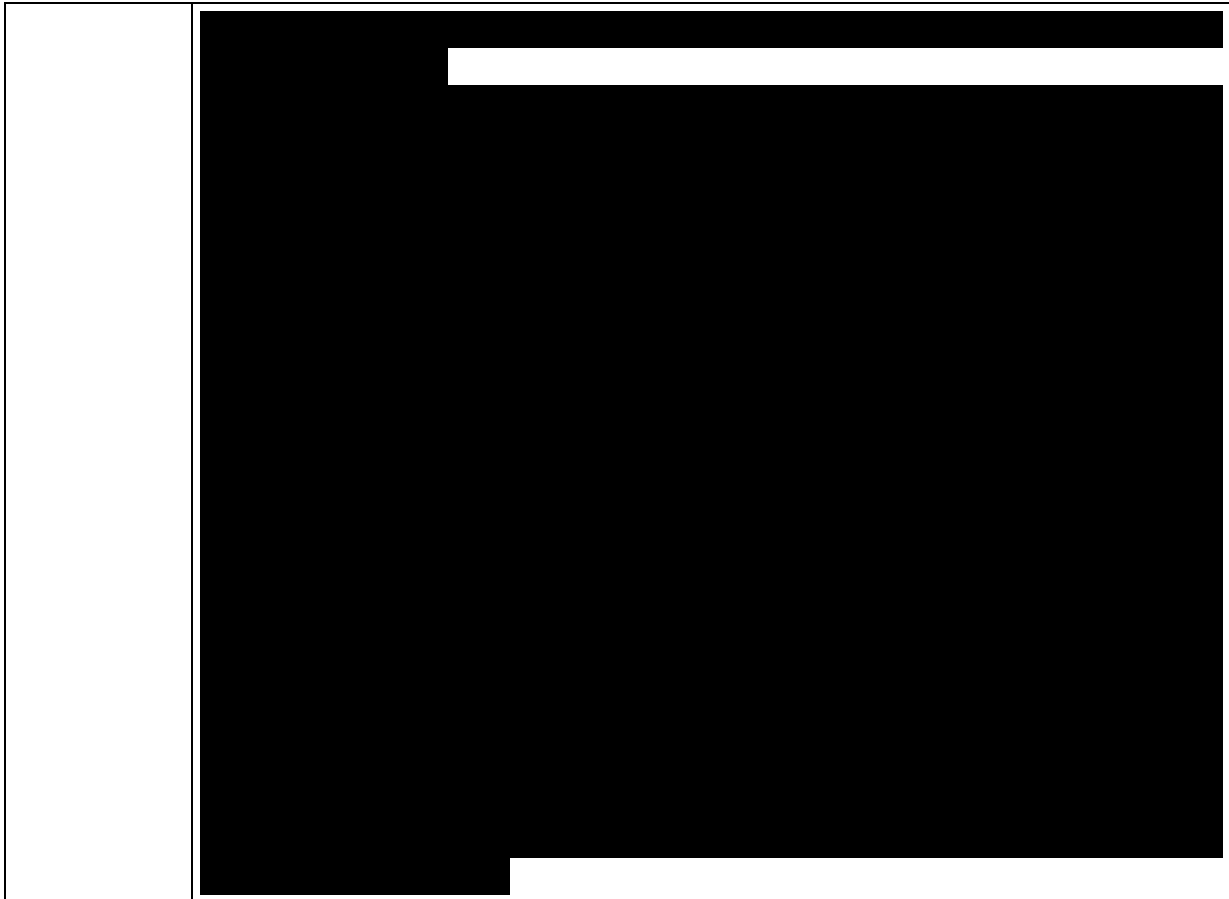


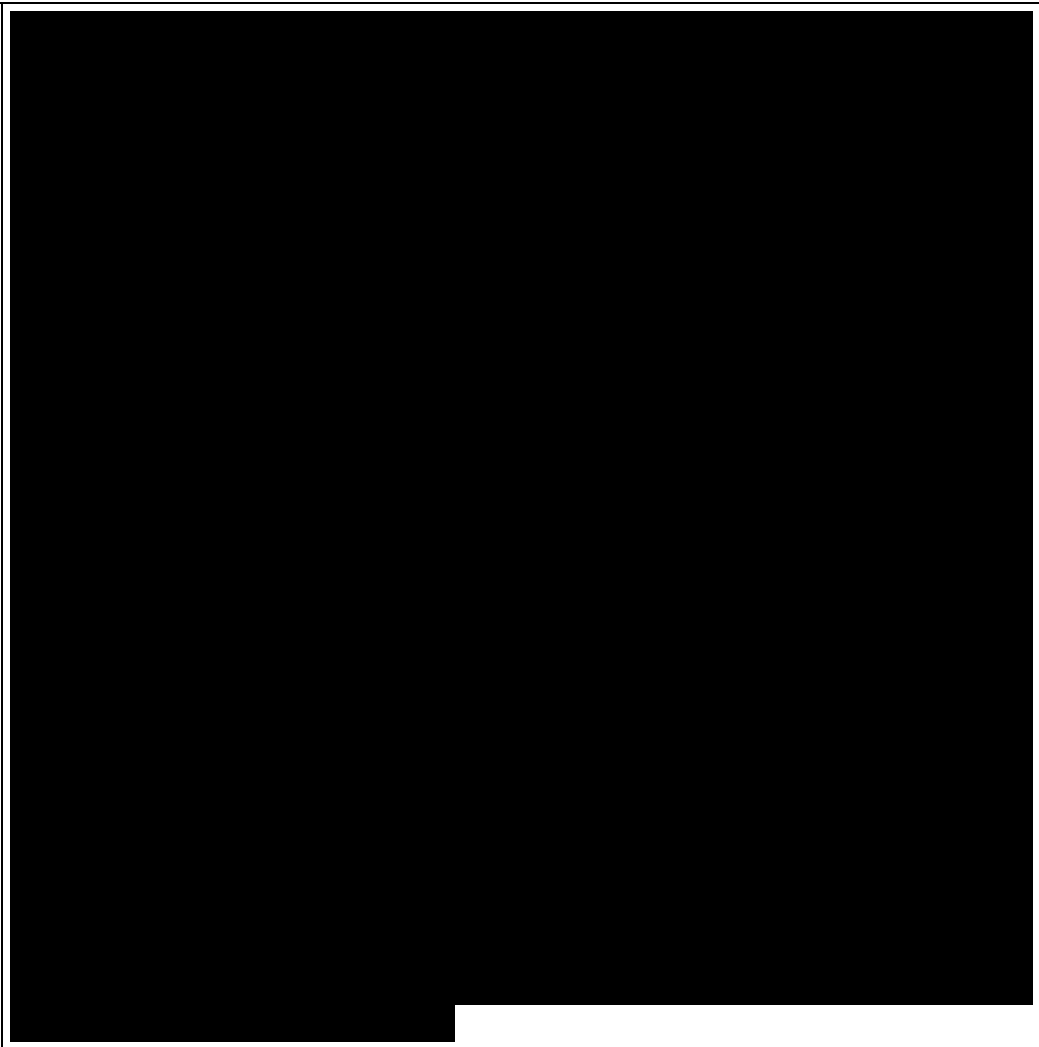

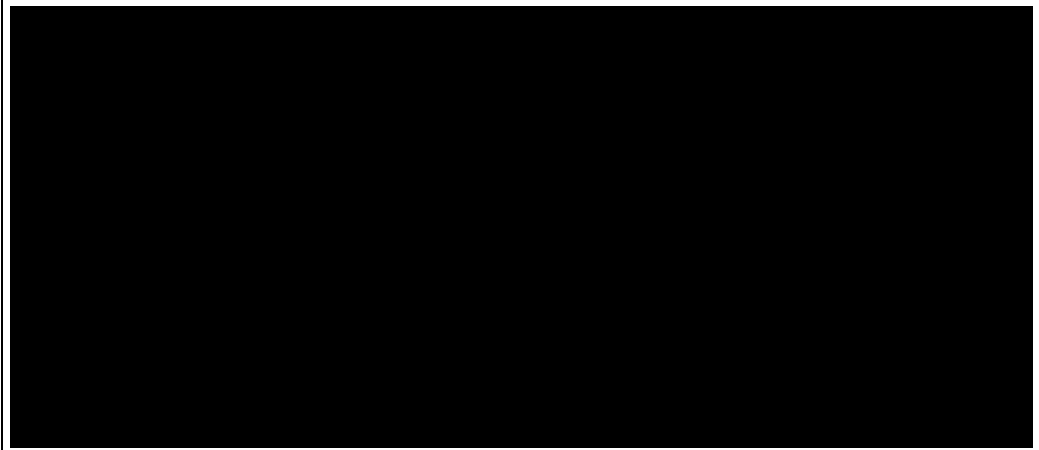
Tabela 43,
str. 64

Rozdział 6.
2.2, str. 65

Uwaga AOTMiT: [Redacted]

W związku z zaistniałą sytuacją należy spodziewać się niedoszacowania kosztów w scenariuszu nowym, a co za tym idzie – kosztów inkrementalnych.”

ODPOWIEDŹ: [Redacted]

	
<p>Rozdział 6. 2.2, str. 65</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „</p> <p>ODPOWIEDŹ: </p>


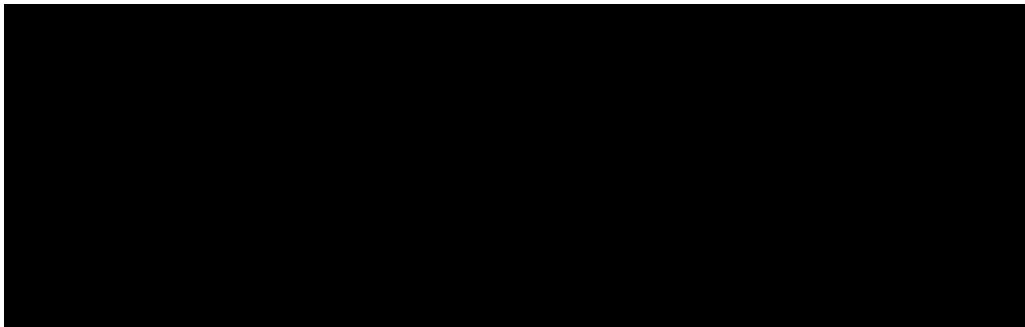


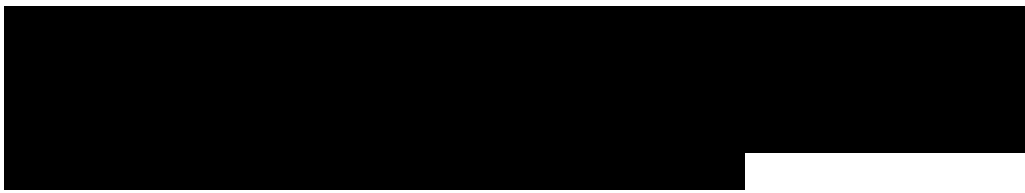

[Redacted text block]

Rozdział 5.
4, strona 58

Uwaga AOTMiT: „Najważniejszym ograniczeniem jest [Redacted text]”

ODPOWIEDŹ:

[Redacted text block]

	
<p>Rozdział 3. 3, str. 17</p> <p>Tabela 43, str. 64</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego szacunkowa liczba dorosłych chorych w analizowanym wskazaniu wynosi ok. 1300 chorych, z czego wg eksperta ok 30% (czyli 390 osób) będzie się kwalifikowało do leczenia lorlatynibem. Dr n. med. Wiesław Bal przedstawia zbieżne szacunki, z których wynika, że lorlatynib po objęciu refundacją byłby stosowany u 300 osób. Natomiast prof. Krawczyk wskazał, że obecna liczba chorych kwalifikujących się do populacji docelowej wynosi 75, przy czym podkreślił krótki okres refundacji alektynibu i cerytynibu, co sprawia, że większość chorych z populacji docelowej wciąż jest w trakcie terapii inhibitorami ALK II generacji. W opinii prof. Krawczyka, biorąc pod uwagę oceniane wskazanie, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 150.,”</i></p> <p></p> <p><i>Wg dra Bala liczba chorych z ALK dodatnim NDRP i progresją po zastosowaniu inhibitora ALK II generacji, to 200 chorych, prof. Krzakowski zaś szacuje tę wartość na 300 chorych, </i></p> <p><i>Natomiast prof. Krawczyk wskazał, że obecna liczba chorych kwalifikujących się do populacji docelowej wynosi 75, przy czym podkreślił krótki okres refundacji alektynibu i cerytynibu, co sprawia, że większość chorych z populacji docelowej wciąż jest w trakcie terapii inhibitorami ALK II generacji. W opinii prof. Krawczyka, biorąc pod uwagę oceniane wskazanie, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 150, </i></p> <p>ODPOWIEDŹ:  </p>



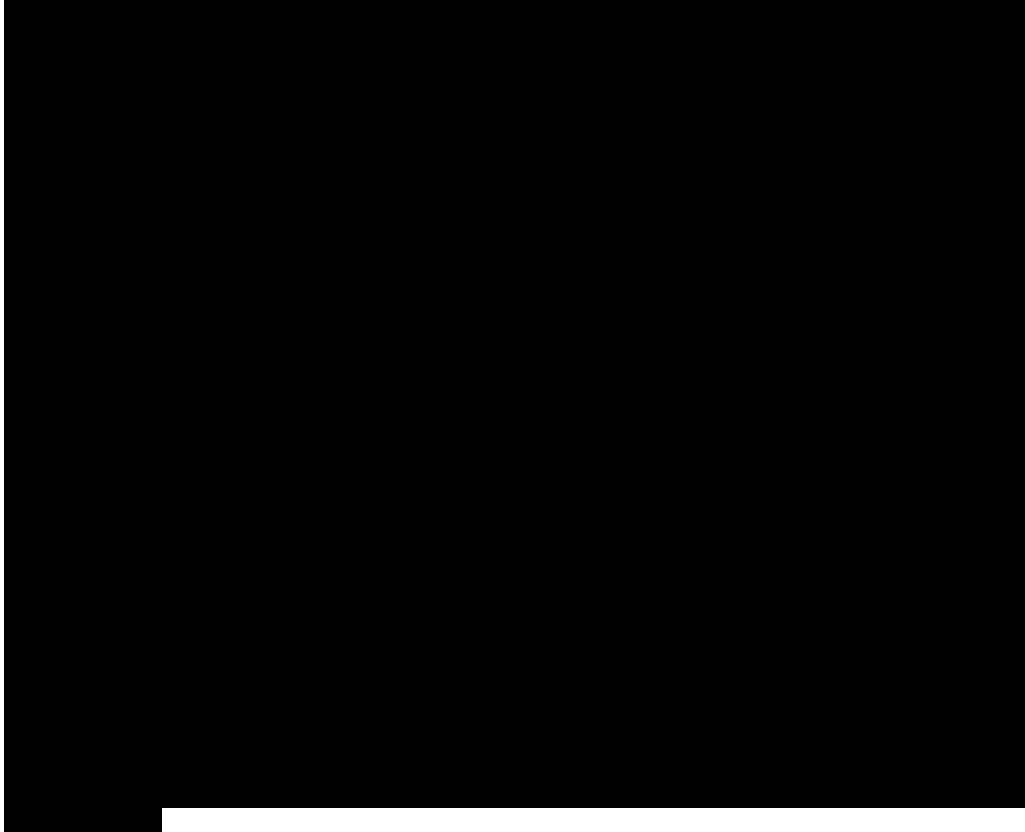
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	
Rozdział 6. 2.2, strona 66 Rozdział 6. 3, strona 67	<p>Uwaga AOTMiT: „</p> <p>ODPOWIEDŹ: </p>
Rozdział 5.4, strona 58	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„Analicy AOTMiT nie zgłaszają zastrzeżeń do ogólnej struktury modelu i do przyjętych w AE komparatorów. Wątpliwości budzi natomiast przyjęcie CUA jako techniki analitycznej.</i></p>

Wnioskodawca uzasadnia to podejście wynikającą z porównania pośredniego przewagą kliniczną LOR nad komparatorami, niemniej warto podkreślić, że przewaga została wykazana w oparciu o jednoramienne, niezaślepienie badanie II fazy i porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji (MAIC). Zgodnie z wytycznymi HTA, w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, właściwą techniką analityczną jest analiza konsekwencji kosztów.”


ODPOWIEDŹ:

Podstawową techniką analityczną rekomendowaną przez Wytyczne AOTMiT jest analiza kosztów użyteczności (CUA). Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT analizę ekonomiczną **można** ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:

- Braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (z ang. Quality-Adjusted Life Years; lata życia skorygowane o jakość), LY (z ang. Life Years, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;
- Gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
- Zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

Porównanie pośrednie oparto o wysoce wiarygodne źródła danych w postaci wspomnianego badania II fazy dla lorlatynibu oraz randomizowanych badań klinicznych III fazy dla komparatorów. Powyższe badania odnaleziono w ramach wyczerpującego przeglądu systematycznego, co pozwoliło na uwzględnienie w ramach analizy wszystkich dostępnych źródeł danych. Oczywiście jest, że każde porównanie pośrednie, w tym omawiane, obarczone jest ograniczeniami, które jednak w pełni opisano i wytłumaczono w ramach analizy klinicznej. W opinii autorów analizy

	<p>przedstawione dowody kliniczne uzyskane metodą porównania pośredniego są wystarczająco wiarygodne i w pełni pozwalają na przeprowadzenie analizy w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów. Ograniczanie całości analizy ekonomicznej wyłącznie do analizy konsekwencji kosztów wydaje się być niezasadne w obliczu wyników przeprowadzonego porównania pośredniego, które jednoznacznie wskazuje na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami. Dodatkowo należy podkreślić, że stwierdzenie, iż zgodnie z Wytycznymi HTA właściwą techniką analityczną w rozważanym przypadku jest technika analizy kosztów konsekwencji nie jest zasadne, gdyż <u>z zapisów Wytycznych wynika, że metoda ta jest ona wyłącznie dopuszczalna, a nie rekomendowana</u>. Przyjęcie w analizie szerszej techniki analitycznej w formie CUA nie powinno więc budzić żadnych wątpliwości jako forma analizy rekomendowana przez Wytyczne AOTMiT w zaistniałej sytuacji.</p>
<p>Rozdział 6.6, str. 67</p> <p>Rozdział 11, str. 77</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „W obliczu warunkowego dopuszczenia produktów leczniczych Lorviqua do obrotu i oczekiwań EMA w zakresie przeprowadzenia prospektywnego jednoramiennego badania obserwacyjnego w populacji chorych z progresją po alektynibie lub cerytynibie zastosowanymi w I linii (ze względu na niewielką liczebność chorych o takiej charakterystyce w badaniu Solomon 2018) zwraca uwagę fakt, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [REDACTED]</p> <p>ODPOWIEDŹ: Powyższa uwaga Agencji wydaje się mieć charakter ogólny, odnoszący się do ograniczonych dowodów klinicznych dla lorlatynibu. W badaniu Solomon 2018 testowano skuteczność tego leku w różnych subpopulacjach chorych z rakiem płuca. Do badania włączono razem 275 chorych, z tego 228 z mutacją ALK. Spośród 132 chorych, którzy byli leczeni przynajmniej 1 inhibitorem ALK II generacji, 62 chorych otrzymało alektynib, co stanowi ok 27% populacji z mutacją ALK. Cerytynib otrzymało 47 chorych, co stanowi ok 21% populacji z mutacją ALK. Jakkolwiek populacja chorych otrzymujących lorlatynib po inhibitorach ALK II generacji w tym badaniu była ograniczona, to jednak nie ulega wątpliwości, że skuteczność leku Lorviqua u tych chorych wydaje się wysoka, [REDACTED].</p> <p>Solomon 2018 Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Chiari R, Bearz A, Lin CC, Gadgeel SM, Riely GJ, Tar James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini JF, Cher Thurm H, Ou SI, Shaw AT. Lorlatinib in patients with non-small-cell lung cancer: results from a global ph Lancet Oncol. 2018;19(12):1654-1667.</p>
<p>Rozdział 8, str. 69</p>	<p>Uwaga dr Bala: „ [REDACTED]</p>

	<p>ODPOWIEDŹ:</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

* 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

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 2019 r., poz. 784..)

--	--

* 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.