

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

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.48.2020
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”

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 albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Złożone uwagi i deklaracja konflikty interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie 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:** Przemysław Jurek – Ewopharma AG Sp. z o.o.

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

**Wniosek o objęcie refundacją leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”.**

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

<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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- 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 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 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.*

Przemysław Jurek – pracownik Wnioskodawcy, Ewopharma AG Sp. z o.o., zatrudniony na stanowisku Kierownika Produktu

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

Przemysław Jurek, 12.02.2021 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**

Przemysław Jurek, 12.02.2021 r.

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
5.3.1. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej, strona 59	<p>Dotyczy fragmentu: " W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji w ramach przeprowadzonego w AKL porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej. Mając jednak na uwadze ograniczenia samego porównania pośredniego, jak i heterogeniczność zastosowanych badań, trudno jednoznacznie wskazać czy dla przedmiotowego porównania zastosowano prawidłową technikę analityczną."</p> <p>Wykorzystany w analizie model ekonomiczny, umożliwiający przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności jest zgodny z powszechnie akceptowanymi strukturami modeli stosowanych w obszarach onkologicznych. Ponadto należy podkreślić, że został on również zaakceptowany przez inne agencje HTA, w których oceniano lenwatynib stosowany w leczeniu raka tarczycy [NICE 2018, SMC 2016, CADTH 2016].</p> <p>Ponadto, w ramach analizy klinicznej, jak i w ramach analizy ekonomicznej, oprócz wyników z porównania pośredniego za pomocą metody Buchera, uwzględniono również wyniki porównania pośredniego za pomocą metody MAIC (wyniki wykorzystane w modelu ekonomicznym w wariancie podstawowym). W przypadku porównania MAIC, dzięki wykorzystaniu danych z poziomu pacjenta, dokonano korekty w zakresie różnic występujących w charakterystyce pacjentów z obu porównywanych badań. Zastosowanie takiego podejścia, tj. metody MAIC, jest zalecane przez NICE [NICE DSU 2016] oraz jest często stosowane w przypadku porównywania interwencji, dla których nie ma badań typu <i>head to head</i> [Kirson 2013, Signorovitch 2011, Signorovitch 2012, Signorovitch 2015, Sikirica 2013]. Dlatego też, w przypadku konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, analiza kosztów-użyteczności, oparta na wynikach porównania MAIC jest uważana za właściwą technologię analityczną.</p> <p>NICE 2018, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta535">https://www.nice.org.uk/guidance/ta535</a>.</p> <p>SMC 2016, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatnib-lenvima-fullsubmission-117916/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatnib-lenvima-fullsubmission-117916/</a>.</p> <p>CADTH 2016, <a href="https://www.cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details">https://www.cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details</a>.</p> <p>NICE DSU 2016, <a href="http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjusted-indirect-comparisons-maic-and-stc/">http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjusted-indirect-comparisons-maic-and-stc/</a>.</p>

	<p><i>Kirson et al. (2013) Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. J Med Econ; 16(4):479–489.</i></p> <p><i>Signorovitch et al. (2011) Comparative efficacy of vildagliptin and sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. Clin Drug Investig; 31(9):665–674.</i></p> <p><i>Signorovitch et al. (2012) Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. Value Health; 15(6):940–947.</i></p> <p><i>Signorovitch et al. (2015) One-year and long term molecular response to nilotinib and dasatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison. Curr Med Res Opin; 31(2):315–322.</i></p> <p><i>Sikirica et al. (2013) Comparative efficacy of guanfacine extended release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: applying matching-adjusted indirect comparison methodology. CNS Drugs; 27(11):943–953.</i></p>
<p>6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, Tabela 37., strona 65</p>	<p>Dotyczy fragmentu: „Należy jednak mieć na uwadze, że (jak wskazano w rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA) wnioskodawca w swoich oszacowaniach wykorzystał również odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych/opornych na leczenie z progresją choroby (wynoszący 50%), wskazując, iż są to dane eksperta klinicznego przez niego ankietowanego. W toku weryfikacji analiz wnioskodawcy oraz dołączonych do nich materiałów dodatkowych nie zidentyfikowano takich danych. W związku z powyższym przyjęto, że jest to założenie wnioskodawcy. Powyższe niepewności podkreśla również fakt, iż ankietowany przez AOTMiT Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii, prof. Lewiński, wskazał, że obecna liczba chorych w Polsce pacjentów z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana jest wyższa niż populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Ponadto, należy mieć na uwadze, że prognozując liczebność populacji wnioskodawca ekstrapolował dane, co może mieć wpływ na niepewność tych oszacowań.”</p> <p>Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, jednym z kryteriów włączenia pacjentów jest: <i>progresja choroby w okresie do 14 miesięcy przed włączeniem do programu</i>. Takie ograniczenie, nie zostało uwzględnione w szacunkach podanych przez eksperta klinicznego wypowiedzającego się w analizie weryfikacyjnej, tj. prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński w AWA podał liczebność populacji z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, czyli uwzględnił 3 ograniczenia z wnioskowanego PL (tj. zróżnicowany rak tarczycy, zaawansowany, oporny na leczenie jodem), bez uwzględnienia ograniczenia dotyczącego progresji choroby, co oznacza, że tylko część populacji oszacowanej przez prof. dr hab.</p>

	<p>n. med. Andrzeja Lewińskiego będzie kwalifikować się do leczenia lenwatynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego. W złożonych analizach, odsetek pacjentów z progresją przyjęto na podstawie danych podanych przez eksperta klinicznego (dane przekazane ustnie podczas spotkania, na którym omawiana była liczebność wnioskowanej populacji pacjentów).</p> <p>Zgodnie z informacjami podanymi przez prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, liczba nowych zachorowań w ciągu roku na zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym wynosi 100-150 pacjentów rocznie. W przypadku uwzględnienia ograniczenia z programu lekowego, dotyczącego progresji choroby w ciągu 14 miesięcy, [REDACTED] wartość podana przez eksperta, liczebność populacji, kwalifikującej się rocznie do wnioskowanego programu lekowego wynosi [REDACTED] [REDACTED] czyli wartości zbliżone do tych uwzględnionych w ramach analizy podstawowej (a nawet nieco niższe wartości). W wariantcie analizy podstawowej, złożonej do AOTMiT, liczebność populacji docelowej uwzględniono na poziomie [REDACTED] [REDACTED]. Należy podkreślić, że w ramach wariantu maksymalnego, testowano liczebność populacji na poziomie [REDACTED] [REDACTED] bez uwzględnienia pacjentów z progresją, co oznacza, że w scenariuszu maksymalnym uwzględniono znacznie wyższą populację względem tej, która rzeczywiście zakwalifikuje się do wnioskowanego programu lekowego.</p>
<p>6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, Tabela 37., strona 65</p>	<p>Dotyczy fragmentu: „Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez LEN nie jest możliwe. Jak wskazał wnioskodawca w rozdz. 4. AWB, założenie udziałów LEN oraz komparatora w rynku leków stanowi jedno z ograniczeń analizy.”</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, Tabela 37., strona 65</p>	<p>Dotyczy fragmentu: „Komparatory przyjęte w BIA są zgodne z założeniami AE wnioskodawcy. Natomiast w swojej AKL, wnioskodawca przedstawił również porównanie lenwatynibu z placebo.”</p> <p>Dane z AKL, przedstawione dla porównania lenwatynibu z placebo, wykorzystano jedynie na użytek porównania pośredniego (lenwatynib vs sorafenib). W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących lenwatynib</p>

	z sorafenib, w związku z czym obie substancje porównano w sposób pośredni poprzez wspólny komparator placebo. Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wszystkich złożonych analizach (APD, AKL, AE i BIA), technologią opcjonalną uwzględnioną dla lenwatinibu we wnioskowanym wskazaniu jest sorafenib.
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych, strona 71 i 72	Dotyczy: <i>"W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji. 4 rekomendacje są pozytywne (NICE 2018, SMC 2016, AWMSG 2017 oraz HAS 2015). W przypadku rekomendacji NICE 2015 nie podano, czy rekomendacja jest pozytywna czy negatywna, z kolei rekomendacja pCORD 2016 została wydana warunkowo. Dodatkowo na stronie AWMSG zidentyfikowano informację, iż odstąpiono od oceny leku w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE."</i> oraz fragmentu: <i>"pERC uznał, że przy przedstawionej cenie lenwatinibu nie można uznać cząsteczki za kosztowo użyteczną w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą."</i>  Produkt leczniczy Lenvima®, po uzyskaniu pozytywnych rekomendacji agencji HTA (z wyjątkiem Walii, w przypadku której powołano się na rekomendację NICE), jest refundowany w leczeniu RR-DTC we wszystkich krajach wymienionych w tabeli 40 (Anglia i Walia, Szkocja, Irlandia, Francja i Kanada).
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach, Tabela 41., strona 73	Aktualizacja tabeli 41: Produkt leczniczy Lenvima®, jest aktualnie refundowany również w Estonii i Litwie (refundacja w leczeniu RR-DTC).

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</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.

<sup>6</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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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