

**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.4331.52.2020
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)"

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 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 Konflikту 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 Konflikту 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! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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 będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produktów leczniczych Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.

<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.)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- 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 .....

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 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 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>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

**05 marca 2021 r, Przemysław Jurek**

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**

**05 marca 2021 r, Przemysław Jurek**

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p><b>Numer</b> *</p> <p>(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>3.1.1.1, str. 10</p>	<p>Dotyczy nieprawidłowego przypisu pod tabelą 1 (<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Keytruda">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Keytruda</a>)</p>
<p>4.1.1, tabela 12, str. 21</p>	<p>Uwagi oceniającego: „Zastosowane przez wnioskodawcę podejście jest ukierunkowane na odnalezienie dowodów najwyższej jakości. Niemniej jednak umieszczenie w kryteriach włączenia badań klinicznych, zaś w kryteriach wykluczenia badań retrospektywnych rodzi ryzyko pominięcia badań skuteczności praktycznej.” Zwracamy uwagę, że badania skuteczności praktycznej były przedmiotem odrębnego przeszukiwania i odrębnych kryteriów włączeni i wykluczenia (str. 75-77 Analizy klinicznej oraz tabela 4 Analizy klinicznej)</p>
<p>4.1.3.2, str. 25</p>	<p>Dotyczy fragmentu: „Jedyna kwestia, która może budzić wątpliwość, to zaślepienie pacjentów i badaczy. Badanie REFLECT miało charakter otwarty, co oznacza, że ani pacjenci, ani badacze nie byli zaślepieni pod względem alokacji do poszczególnych grup terapeutycznych.”</p> <p>Projekt otwartej próby został wybrany do REFLECT, aby pomóc zapewnić bezpieczeństwo populacji badanej i zgodność z protokołem badania. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki ze względu na toksyczność zawarte w protokole badania były różne dla lenwatynibu i sorafenibu dla tych samych toksyczności. Plan modyfikacji dawki lenwatynibu wymaga zmiany dawki i liczby kapsułek, co byłoby niezwykle złożone w scenariuszu z podwójnie ślepą próbą i podwójną ślepą próbą i mogłoby zwiększyć ryzyko błędów w dawkowaniu i nieprzestrzegania zaleceń. Ponadto różnice w składzie leku między lenwatynibem (kapsułka) a sorafenibem (tabletką) wymagałyby przygotowania wielu pasujących kapsułek lub tabletek placebo, aby umożliwić zmniejszenie dawki, zwiększając ryzyko pomyłki i możliwość błędów w dawkowaniu.</p> <p>Należy podkreślić, że przeprowadzony post-hoc, retrospektywny niezależny przegląd dotyczący obrazowania zmian nowotworowych (IIR), został przeprowadzony w sposób zaślepiony, tak, aby zidentyfikować wszelkie potencjalne odchylenia w badaniu REFLECT wynikające z braku zaślepienia (<i>Lencioni R, Kudo M, Finn RS, et al. Independent imaging review (IIR) results in a phase 3 trial of lenvatinib (LEN) versus sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Journal of Clinical Oncology. 2018;36(4_suppl):345-345.</i>). Ustalenia z tego zaślepionego przeglądu danych z badania REFLECT potwierdziły pozytywne wyniki pierwotnych analiz drugorzędowych punktów końcowych. Stosując zmodyfikowane kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (mRECIST) do pomiaru</p>

	<p>zmniejszenia guza, analiza wykazała (nominalne <math>p &lt; 0,00001</math> dla wszystkich ocenionych punktów końcowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS wynoszący 7,3 miesiąca w ramieniu lenwatinibu w porównaniu z 3,6 miesiąca w ramieniu sorafenibu (HR: 0,64; 95% CI: 0,55; 0,75)</li> <li>• TTP wynoszący 7,4 miesiąca w ramieniu lenwatinibu w porównaniu z 3,7 miesiąca w ramieniu z sorafenibem (HR: 0,60; 95% CI: 0,51; 0,71).</li> <li>• ORR 40,6% w ramieniu lenwatinibu i 12,4% w ramieniu sorafenibu (OR: 5,01; 95% CI: 3,59; 7,01)</li> </ul> <p>Wyniki IIR były podobne przy zastosowaniu RECIST 1.1 (nominalne <math>p &lt; 0,00001</math> dla wszystkich ocenionych punktów końcowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS wynoszący 7,3 miesiąca w grupie lenwatinibu w porównaniu z 3,6 miesiąca w ramieniu z sorafenibem (HR: 0,65; 95% CI: 0,56; 0,77)</li> <li>• TTP wynoszący 7,4 miesiąca w ramieniu lenwatinibu w porównaniu z 3,7 miesiąca w ramieniu sorafenibu (HR: 0,61; 95% CI: 0,51; 0,72)</li> <li>• ORR 18,8% w ramieniu lenwatinibu i 6,5% w ramieniu sorafenibu (OR: 3,34; 95% CI: 2,17; 5,14)</li> </ul>
5.3.2.; str. 59	<p>Dotyczy fragmentu: „Zgodnie z rekomendacją refundacyjną CADTH z 2019 r. koszt terapii lenwatinibem nie powinien przekroczyć kosztu terapii sorafenibem”</p> <p>Pogląd CADTH na temat względnych kosztów lenwatinibu i sorafenibu nie odzwierciedla odpowiednio wyższej wartości klinicznej lenwatinibu w porównaniu z sorafenibem, na co wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numeryczna poprawa OS o 1,3 miesiąca w porównaniu z sorafenibem w podstawowej analizie OS w badaniu REFLECT (Kudo, M., et al. (2018). <i>Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet, 391(10126), 1163-1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1</i>)</li> <li>• Predefiniowanych analiz a także analiz post-hoc, które sugerują, że w oryginalnym badaniu non-inferiority prawdopodobnie zaniżono rzeczywisty wpływ lenwatinibu na OS z powodu braku równowagi w wyjściowych zmiennych prognostycznych i częstszego stosowania terapii po leczeniu w ramieniu sorafenibu (Kudo, M., et al. (2018). <i>Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet, 391(10126), 1163-1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1, Briggs A, Daniele B, Dick K, Evans TRJ, Galle PR, Hubner RA, Lopez C, Siebert U, Tremblay G. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2020 Jun;122(12):1754-1759. doi: 10.1038/s41416-020-0817-7. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32265508; PMCID: PMC7283323.)</i></li> <li>• Analizy drugorzędowych punktów końcowych, PFS i wskaźników odpowiedzi w badaniu REFLECT, wykazującej lepszą odpowiedź na</li> </ul>

leczenie i istotną redukcję wielkości zmiany nowotworowej u pacjentów leczonych lenwatynibem w porównaniu do pacjentów leczonych sorafenibem (Kudo, M., et al. (2018). *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet*, 391(10126), 1163-1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1)

- Znaczące klinicznie opóźnienie pogorszenia HRQoL w kilku domenach (np. Funkcjonowanie ról [praca / wypoczynek], ból, biegunka, obraz ciała i odżywianie) u pacjentów leczonych lenwatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi sorafenibem (Kudo, M., et al. (2018). *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet*, 391(10126), 1163-1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1)

W opinii podmiotu odpowiedzialnego te dodatkowe korzyści kliniczne uzasadniają cenę opartą na wartości.

Dotyczy wyników analizy wpływu na budżet.  
Zwracamy uwagę, że w chwili przygotowywania raportu sorafenib nie był refundowany w populacji z przerzutami poza wątrobę. W chwili obecnej sorafenib jest refundowany u pacjentów z przerzutami poza wątrobę w ramach dostępu RDTL (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7186-320-2020-zlc>; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6917-190-2020-zlc>). Tym samym obliczenia w AWA oraz analizie wpływu na budżet wnioskodawcy są nieaktualne, ponieważ nie uwzględniają dostępności sorafenibu w ramach RDTL.  
Przyjmując założenia, że jedynym komparatorem w analizie wpływu na budżet jest sorafenib (tj. wykluczeniu BSC jako komparatora dla populacji z przerzutami poza wątrobę), szacowane wyniki analizy wpływu na budżet wyniosą [redacted]

6.2 str.  
65-66,  
tabela  
63.

Scenariusz obecny		
Interwencja	1. rok	2. rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy		
Interwencja	1. rok	2. rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmiana kosztów vs scenariusz obecny		
	1. rok	2. rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

	<p>Scenariusz minimalny:</p> <p>Scenariusz maksymalny:</p>
10	<p>W chwili obecnej Lenvima jest również refundowana (po pozytywnej ocenie) w leczeniu HCC w Bułgarii, Estonii i Słowenii.</p>
<p>* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.</p>	

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

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer*	Uwagi
--------	-------

<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.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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

### **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.