

Szanowny Pan
Dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Agencja Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Warszawa, dnia 2 kwietnia 2021 r.

Dotyczy: uzupełnienia niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu leków Tagrisso® (ozymertynib), 80 mg, 30 tabletek powlekanych, kod GTIN: 05000456012065 oraz Tagrisso® (ozymertynib), 40 mg, 30 tabletek powlekanych, kod GTIN: 05000456012058.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 16 marca 2021 r. (odebrane przez Wnioskodawcę w dniu 17 marca 2021 r.) o sygnaturze OT.4231.6.2021.IT.4, w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu leków Tagrisso® (ozymertynib), 80 mg, 30 tabletek powlekanych, kod GTIN: 05000456012065 oraz Tagrisso® (ozymertynib), 40 mg, 30 tabletek powlekanych, kod GTIN: 05000456012058, z kategorią dostępności refundacyjnej: leki stosowane w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, w imieniu AstraZeneca AB („Pismo Prezesa AOTMIT”), zwracam się z uprzejmą prośbą o przyjęcie poniższego uzupełnienia.

Punkt I – Uwagi odnoszące się do analizy ekonomicznej

TREŚĆ UWAGI: „I. W ramach analizy ekonomicznej:

W związku z zachowaniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:

- 1) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);
- 2) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);
- 3) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów na wyższość analizowanej interwencji nad aktualnie refundowanym komparatorem.”

ODPOWIEDŹ WNIOSKODAWCY:

Na wstępie pragnę podkreślić, że przedmiotowy wniosek w sprawie refundacji ozymertynybu w trzeciej i kolejnych liniach leczenia został złożony na wezwanie Ministra Zdrowia w celu udostępnienia leku pacjentom, którzy ze względu na niewłaściwie przeprowadzony proces diagnostyczno-terapeutyczny nie kwalifikują się do refundowanego leczenia ozymertynybem w drugiej linii w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Zgodnie ze standardami postępowania klinicznego oraz zapisami programu lekowego B.6., wszyscy chorzy w momencie zdiagnozowania niedrobnokomórkowego raka płuca (dalej: „NDRP”) powinni mieć wykonane badanie w kierunku mutacji w genie *EGFR*, a następnie w przypadku jej potwierdzenia – wdrożone leczenie celowane inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* (EGFR-TKI) w ramach pierwszej linii leczenia. Z kolei po progresji na pierwszej linii leczenia EGFR-TKI należy wykonać diagnostykę w kierunku obecności mutacji *T790M* w genie *EGFR*. W razie potwierdzenia obecności mutacji *T790M*, u takich chorych należy zastosować refundowane leczenie drugiej linii z wykorzystaniem ozymertynybu.

Sytuacja, w której pacjenci z NDRP z obecnymi mutacjami w obrębie genu *EGFR* nie otrzymują terapii EGFR-TKI w ramach leczenia pierwszej linii leczenia jest niedoskonałością procesu diagnostycznego i może wystąpić w przypadku całkowitego zaniechania diagnostyki genu *EGFR* przez lekarza lub bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik takiego badania przy konieczności natychmiastowego rozpoczęcia leczenia.

Odnosząc się do uwagi pragnę przedstawić kluczowe aspekty oparte na dowodach naukowych, które nawet osobno wskazują, że w przypadku analizowanego problemu decyzyjnego **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Aspekty te dotyczą:

- **braku innej niż ozymertynyb zalecanej „opcjonalnej technologii refundowanej” dla wnioskowanego wskazania (tj. *technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu*)** - brak takiej technologii wyklucza możliwość wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – **aspekt I**;
- nawet, gdyby uznać, że istnieje “opcjonalna technologia refundowana” i jest nią chemioterapia - na etapie Analizy klinicznej zidentyfikowane zostały dwa randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną wykazujące wyższość wnioskowanej technologii nad chemioterapią – **aspekt II i III.**

Dodatkowo pragniemy również wskazać na kilka kwestii prawnych – **aspekt IV.**

Aspekty te przedstawiają się następująco:

Aspekt I – brak innej niż ozymertynyb zalecanej opcji terapeutycznej we wnioskowanym wskazaniu

Pragniemy podkreślić, że wniosek refundacyjny dotyczy wskazania: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji *T790M* w genie *EGFR* w trzeciej i kolejnych liniach leczenia. W ramach tego wskazania, tj. wśród pacjentów z wnioskowanej populacji (tj. z mutacją *T790M* w genie *EGFR*), nie ma innej zalecanej opcji terapeutycznej niż ozymertynyb (wnioskowana technologia). Nie ma więc “*technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu*” (art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).

Jedyną opcją terapeutyczną rekomendowaną przez wytyczne europejskie i amerykańskie (ESMO, NCCN) w przypadku wystąpienia mutacji *T790M* w genie *EGFR* jest technologia, o której refundację ubiega się wnioskodawca – a finansowanie to odbywa się obecnie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

W chwili obecnej ozymertynib nie jest stosowany w analizowanym wskazaniu poza leczeniem w ramach RDTL tylko ze względu na:

- a) brak przeprowadzania testów na obecność *T790M* wśród pacjentów po dwóch liniach leczenia ORAZ
- b) brak systemowej refundacji wnioskowanej technologii w trzeciej i kolejnych liniach leczenia.

Tym samym, leczenie chorych bez uprzedniego testu na obecność mutacji *T790M* prowadzone jest analogicznie jak w przypadku pacjentów z negatywnym wynikiem tego testu. **Oznacza to, że pacjenci otrzymują chemioterapię tylko dlatego, aby nie pozbawiać ich dostępu do jakiegokolwiek leczenia i tylko z tego względu została ona wskazana jako komparator w analizach wnioskodawcy.**

W analizowanym problemie dochodzi do sytuacji, w której miałby być porównywany lek o udowodnionej skuteczności z chemioterapią (np. docetakselem, pemetreksedem, winorelbiną lub gemcytabiną), niezalecaną przez wytyczne kliniczne w przypadku wystąpienia mutacji *T790M* w genie *EGFR*, a stosowaną tylko z powodu braku dostępu do ozymertynibu, tak aby nie pozbawiać chorego dostępu do jakiegokolwiek leczenia.

Obecność jakiegokolwiek refundowanej technologii opcjonalnej wyklucza możliwość skorzystania w ramach RDTL z terapii wnioskowanej. Z uwagi na to, iż takie wnioski o RDTL były przedmiotem oceny Agencji i zostały przez nią pozytywnie ocenione, chemioterapia nie może być uznana za właściwą opcję terapeutyczną.

Potwierdzeniem powyższego jest fakt, że w jednej z opinii Agencji dot. zasadności finansowania ze środków publicznych ozymertynibu w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia NDRP z mutacją *T790M* w genie *EGFR* w ramach RDTL wskazano, iż „nie ma dla ocenianej technologii lekowej technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie” (str. 4 Opinii nr 55/2020 z dnia 25 maja 2020 r.).

Aspekt II – obecność randomizowanego badania klinicznego dowodzącego przewagi ozymertynibu nad chemioterapią w trzeciej linii leczenia NDRP z mutacją *T790M* w genie *EGFR*

Nawet, gdyby uznać, że istnieje “opcjonalna technologia refundowana” i jest nią chemioterapia - w ramach Analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne *Nie i wsp., 2018 (DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.04.012)*, dowodzące **przewagi klinicznej ozymertynibu stosowanego w trzeciej linii leczenia nad stosowaniem chemioterapii (docetaksel) z bewacyzumabem.**

Bewacyzumab nie jest co prawda finansowany ze środków publicznych na tym etapie leczenia, ale bez wątplenia badanie *Nie i wsp., 2018* dowodzi **przewagi klinicznej nad schematem leczenia obejmującym zastosowanie chemioterapii, który to dodatkowo ze względu na zastosowanie bewacyzumabu, cechuje się wyższą skutecznością niż schematy dostępne dla pacjentów w Polsce** — świadczą o tym m.in. wyniki badania retrospektywnego *Kurishima i wsp., 2017 DOI: 10.3892/mco.2017.1282*). Oznacza to, że przewaga kliniczna ozymertynibu nad docetakselem, pemetreksedem, winorelbiną lub gemcytabiną, jest na co najmniej takim poziomie jak przewaga ozymertynibu nad docetakselem z bewacyzumabem.

W przypadku uznania przez AOTMiT, iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji dojdzie do niespójności z poprzednimi Opiniami Agencji dla wniosków o finansowanie ozymertynibu w ramach RDTL poprzez podważenie

skuteczności klinicznej terapii, która została przecież uprzednio zaaprobowana do sfinansowania w ramach RDTL (zatem można założyć, iż nie było wątpliwości co do jej skuteczności i przewagi nad chemioterapią).

Aspekt III – obecność dowodów przewagi klinicznej ozymertynibu nad chemioterapią w \geq trzeciej linii leczenia NDRP z mutacją T790M w genie EGFR

Dodatkowo, w Analizie klinicznej zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne AURA3 dowodzące przewagi klinicznej ozymertynibu stosowanego w drugiej linii leczenia nad stosowaniem pemetreksedu i karboplatyny/cisplatyny. Badanie to świadczy również o przewadze klinicznej wnioskowanej technologii stosowanej w kolejnych liniach leczenia, gdyż:

- a) zarówno w Analizie klinicznej, jak i w opracowaniu przygotowanym przez AOTMiT (Nr OT.422.43.2020, maj 2020) wykazano, że stosowanie ozymertynibu w drugiej linii leczenia wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jak stosowanie ozymertynibu w kolejnych liniach leczenia. Z kolej efekt chemioterapii w kolejnych liniach leczenia ulega osłabieniu.
- b) Komisja Europejska zarejestrowała ozymertynib w leczeniu pacjentów z rakiem płuca opierając się przede wszystkim na wynikach badania AURA3. Niemniej jednak rejestracja nie została zawężona tylko do pacjentów mogących stosować ozymertynib w drugiej linii leczenia jak w tym badaniu.

Powyższe oznacza, że wyniki randomizowanego badania AURA3 świadczą o przewadze klinicznej ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu nad technologiami, które ze względu opisanych powyżej są m.in. w jego ramach stosowane.

Potwierdzeniem powyższych informacji są również wyniki adiestowanego porównania pośredniego badań jednoramiennych dla ozymertynibu (AURAex, AURA2) oraz badania IMPRESS przeprowadzonego przez *Mann i wsp., 2018 (DOI: 10.1007/s40261-017-0611-3)*. Porównanie to wykazało, że po losowej selekcji pacjentów z tych badań zapewniającej takie same zagregowane charakterystyki obydwu porównywanych grup pacjentów, stosowanie ozymertynibu w **drugiej lub kolejnych liniach** leczenia (większość pacjentów stosowała ozymertynib w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia), zamiast chemioterapii dubletowej opartej na platynie, wiąże się z istotnym przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego.

Schemat pemetreksedu i karboplatyny/cisplatyny czy chemioterapii dubletowej opartej na platynie cechować się może wyższą skutecznością niż schematy dostępne dla pacjentów w Polsce (monoterapia docetakselem, pemetreksedem, winorelbina lub gemcytabiną). Oznacza to, że przewaga kliniczna ozymertynibu nad docetakselem, pemetreksedem, winorelbina lub gemcytabiną jest na co najmniej takim poziomie jak przewaga ozymertynibu wykazania w badaniu AURA3 i badaniu *Mann i wsp., 2018*.

Badania opisane w aspekcie II i III powyżej nie powinny być kwestionowane, tym bardziej że wytyczne AOTMiT **dopuszczają nawet dalej idącą sytuację, tj. stosowanie porównań pośrednich** (pkt 3.2.3. "Wytycznych oceny technologii medycznych": "Porównanie pośrednie W przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), **zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego.**").

Aspekt IV – Aspekt prawny art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

Nawet jeśli Prezes AOTMiT – mimo wskazanych wyżej przesłanek – ma wątpliwości co do zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w niniejszym postępowaniu, winien zastosować interpretację korzystną dla wnioskodawcy, a więc interpretację o braku jego zastosowania, ponieważ:

- zgodnie z art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 6 marca 2018 r. Prawo przedsiębiorców, jeżeli przedmiotem postępowania przed organem jest nałożenie na przedsiębiorcę obowiązku bądź ograniczenie lub odebranie uprawnienia, a w sprawie pozostają wątpliwości co do treści normy prawnej, wątpliwości te są rozstrzygane na korzyść przedsiębiorcy;
- zgodnie z art. 7a Kodeksu postępowania administracyjnego, jeżeli przedmiotem postępowania administracyjnego jest nałożenie na stronę obowiązku bądź ograniczenie lub odebranie stronie uprawnienia, a w sprawie pozostają wątpliwości co do treści normy prawnej, wątpliwości te są rozstrzygane na korzyść strony.

Punkt II – uwagi odnoszące się do analizy wpływu na budżet

TREŚĆ UWAGI:

„II. W ramach analizy wpływu na budżet:

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).

W analizie nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w analizowanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).”

ODPOWIEDŹ WNIOSKODAWCY:

- I. W chwili obecnej, pacjenci z populacji, której dotyczy wnioskowany program lekowy nie mają możliwości stosowania ozymertynibu w trzeciej i kolejnych liniach leczenia EGFR-zależnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją *T790M*, z wyjątkiem indywidualnych przypadków stosowania tej terapii w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej (RDTL) i to jedynie pod warunkiem uzyskania zgody konsultanta krajowego lub wojewódzkiego w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na chorobę lub problem zdrowotny świadczeniobiorcy oraz (zgodnie z Ustawą o Funduszu Medycznym - od dnia 26 listopada 2020 r.) podjęcia finansowania tej terapii przez świadczeniodawcę.
- II. Od momentu nowelizacji Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (lipiec 2017 r.) do czasu przedłożenia do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiz farmakoekonomicznych (luty 2021 r.), czyli **przez ponad trzy i pół roku funkcjonowania Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych**, ze względu na wydanie dwóch pozytywnych opinii AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL (ref. [68] i [137] analizy wpływu na budżet) terapii ozymertynibem stosowanej w leczeniu EGFR-zależnego NDRP z obecnością mutacji *T790M* w trzeciej i kolejnych liniach leczenia **co najmniej dwóch pacjentów mogło skorzystać z refundowanej terapii.**
Wnioskodawca nie dysponuje jednak informacjami, co do tego, czy pacjenci ci rzeczywiście rozpoczęli terapię, jak również odnośnie do momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem lub jej kontynuacji albo zakończenia u ww. pacjentów, stąd nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie rocznej liczebności populacji w której ozymertynib jest obecnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu.
- III. Zgodnie z Ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (art. 47 d ust. 7) oraz Ustawą o Funduszu Medycznym dla wniosków o finansowanie terapii w ramach RDTL, które wpłynęły do Ministra Zdrowia do

dnia 25 listopada 2020 r., Minister Zdrowia wydając decyzję administracyjną w sprawie wydania zgody na finansowanie terapii w ramach RDTL brał pod uwagę opinię Agencji wydaną dla danego leku w danym wskazaniu. Oznacza to, że na podstawie jednej pozytywnej opinii AOTMiT wydanej dla określonego pacjenta możliwe było dla kolejnego pacjenta z podobnym wskazaniem chorobowym wydanie zgody na finansowanie terapii w ramach RDTL już bez uzyskiwania ponownej opinii Agencji.

Dane dotyczące dokładnej rocznej liczby pacjentów, którzy mogli uzyskać zgodę na finansowanie ozymertynibu w ramach RDTL bez uzyskiwania pozytywnej opinii Agencji nie są znane wnioskodawcy. Należy jednak nadmienić, iż zgodnie z art. 47 h ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Minister Zdrowia prowadził ewidencję decyzji administracyjnych w sprawie wydawania zgód na RDTL, zatem to Minister Zdrowia pozostaje dysponentem ww. ewidencji.

Podsumowując odpowiedź wnioskodawcy w punkcie drugim, z uwagi na fakt, iż wnioskodawca nie dysponuje danymi pozwalającymi precyzyjnie oszacować roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych), w scenariuszu istniejącym analizie wpływu na budżet **w wariacie podstawowym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów.**

Niemniej jednak, z uwagi na ww. niepewność, w analizie wrażliwości testowano warianty zakładające różne liczebności pacjentów aktualnie korzystających z ozymertynibu w ramach RDTL (testowano liczebności z zakresu [REDACTED] pacjentów).

Łączę wyrazy szacunku,

Krzysztof Kornas
Dyrektor ds. Refundacji i Rozwoju Rynku
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.