

**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.4231.42.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Vitrakvi w ramach programu lekowego „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

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.**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu 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:** Sebastian Schubert .....

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

.....

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 2021 r., poz. 523 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 2021 r., poz. 1285 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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>:

X **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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.

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

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

17.11.2021 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**



17.11.2021 r. ....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 28	<p><i>Komentarz Analityków Agencji odnośnie zakresu oszacowania liczebności populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana.</i></p> <p>Komentarz: Należy zauważyć, że przedstawiony przez Analityków Agencji górny zakres oszacowania populacji, tj. 2,3 tys. osób jest nieprawidłowy. Wartość ta została oszacowana przez Analityków na podstawie odpowiedzi prof. Tomasza Kubiátowskiego, które zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli 18 dotyczą (w drugiej kolumnie) ogólnej liczby zachorowań na wybrane guzy lite, natomiast dalej (w piątej kolumnie) wskazane są jedynie odsetki występowania fuzji NTRK. Zatem można uznać, że wykonane przez Analityków Agencji oszacowanie nie uwzględnia całego wnioskowanego wskazania, tj. zapisu, że guzy lite są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby, a <u>jednocześnie u pacjenta wyczerpano możliwości terapeutyczne lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu.</u></p> <p>W rozdziale 3.3, wnioskując na podstawie opublikowanych danych, można jedynie mieć pewność, że prof. Paweł Krawczyk uwzględnił w swoich oszacowaniach częstość występowania rearanzacji genów NTRK i możliwości leczenia, np. pod względem stadium choroby i który wskazał ponadto, iż realnie z leczenia larotrekty nibem będzie mogło skorzystać około 30 chorych rocznie.</p>
Strona 35, 68, 75, 131, 136	<p><i>Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za wątpliwy.</i></p> <p>Komentarz: Larotrekty nib jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w koncepcji tumoragnostycznej i tym samym pierwszym lekiem, dla którego niezbędne było opracowanie innowacyjnej koncepcji realizacji raportu HTA. W celu zapewnienia jak najwyższego standardu analitycznego na poziomie wyboru komparatorów przyjęto podejście konserwatywne, w którym wybrane komparatory nie reprezentują najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) rozumianego jako brak aktywnego leczenia. Tym samym na dalszych etapach analizy nie dochodzi to sytuacji, w której brak skuteczności komparatora prowadzi do zawyżania wielkości efektów zdrowotnych uzyskiwanych przez chorych poddanych terapii larotrekty nibem. Należy wyraźnie podkreślić, iż w konsekwencji wyboru jako komparatora dla larotrekty nibu BSC (definiowanego jako całokształt działań obejmujących dosłownie leczenie objawowe w postaci leczenia przeciwbólowego, przeciwwymiotnego czy przeciwzakrzepowego, wsparcia psychologicznego, suplementacji, żywienia poza – lub dojelitowego),</p>

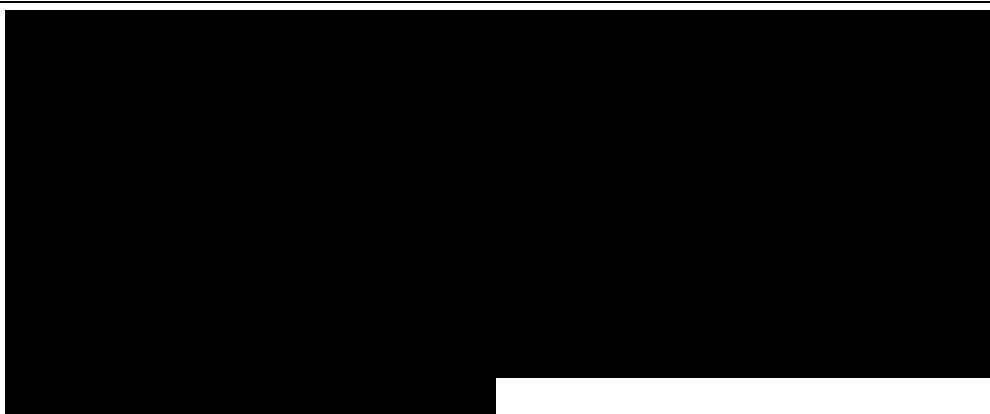
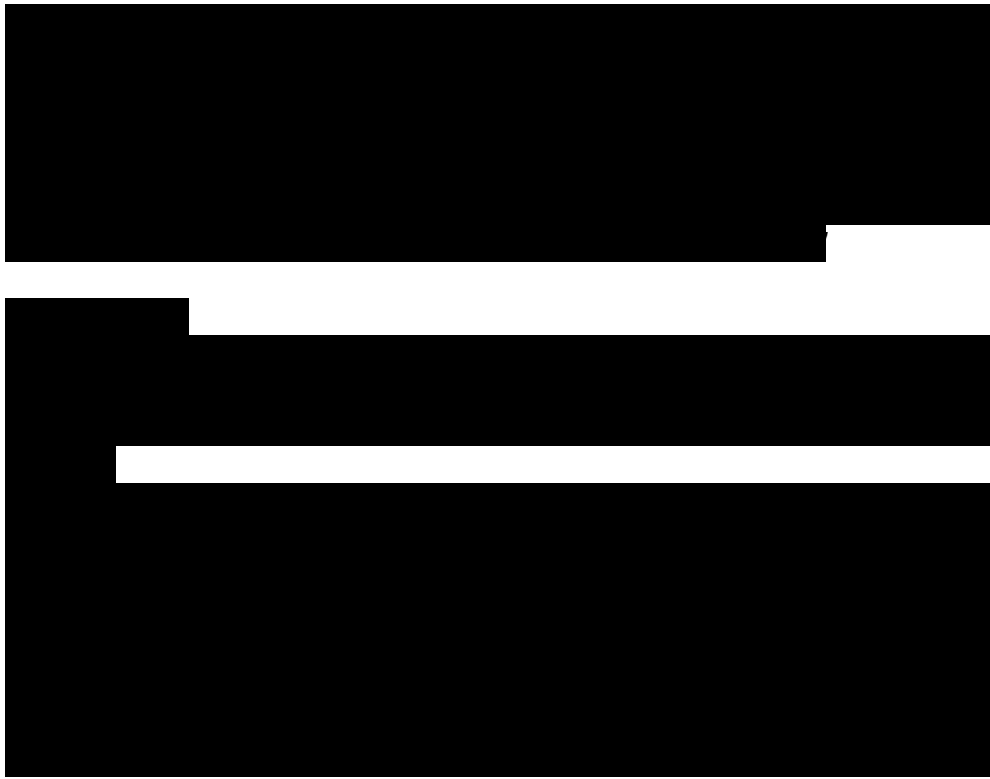
	<p>należałoby wnioskować o jeszcze wyższej skuteczności analizowanej interwencji.</p> <p>Co więcej należy wskazać, iż objęcie refundacją larotrektylibu nie doprowadzi do zastąpienia BSC definiowanego jako brak leczenia. Wnioskowana interwencja będzie stanowiła opcję leczenia przed BSC i będzie to końcowa linia leczenia, przy czym ze względu na zróżnicowanie praktyki klinicznej leczenia poszczególnych guzów litych w zależności od typu histologicznego guza będzie to inna linia leczenia. Wnioskowane wskazanie należy rozumieć jako sytuację, w której do leczenia larotrektylibem kwalifikować powinni się chorzy na takim etapie leczenia, w którym brak jest zadowalających opcji leczenia.</p> <p>[REDACTED] stanowi odzwierciedlenie zapisu z ChPL Vitrakvi: „VITRAKVI należy stosować tylko, jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”. Kluczowe jest uznanie, że do prawidłowej kwalifikacji chorego niezbędna jest ocena czy w rozważanym przypadku wykorzystano satysfakcjonujące opcje terapeutyczne i jaka jest relacja korzyści z włączenia leczenia larotrektylibem w porównaniu z ryzykiem. Dostępność wielu linii leczenia np. w leczeniu NDRP nie jest jednoznaczna z tym, że dla każdego pacjenta z NDRP optymalne będzie wykorzystanie wszystkich dostępnych opcji. U większości chorych zastosowanie części z nich będzie wiązało się z niską szansą na uzyskanie korzyści klinicznej a usilne wykorzystywanie kolejnych opcji bez zamierzonego celu terapeutycznego jest bezcelowe, nieetyczne i naraża chorego na dodatkowe ryzyka wynikające z niskiej tolerancji kolejnych linii leczenia.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Wskazanie rejestracyjne jednoznacznie wskazuje na zasadność odniesienia skuteczności larotrektylibu do skuteczności [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Każdorazowo efekt uzyskany przez chorych poddanych terapii larotrektylibem przewyższał [REDACTED]</p>
Strona 64	<p><i>Uwaga odnośnie braku zgodności komparatorów pomiędzy analizami</i></p> <p>Komentarz: Ze względów pragmatycznych w ramach analizy ekonomicznej [REDACTED] na podstawie dostępności najbardziej wiarygodnych danych klinicznych. Należy zauważyć, że przyjęte</p>

	<p>podejście jest konserwatywne, tzn. w ramach możliwości [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Tym samym nie zawyżano wielkości efektów zdrowotnych uzyskiwanych przez chorych poddanych terapii larotrekty nibem w porównaniu do komparatora w ramach analizy ekonomicznej. Zatem podsumowując, wybór innego komparatora w ramach analizy ekonomicznej nie wpłynąłby na zmianę wniosku z punktu widzenia skuteczności leku Vitrakvi, a nawet mógłby powiększyć różnicę na korzyść larotrekty nibu.</p>
Strona 63-64	<p>[REDACTED]</p> <p>Komentarz:  Procedura RDTL i importu docelowego stanowią uznane w Polsce sposoby finansowania leków ze środków publicznych a ich wykorzystanie również jest możliwe w zdefiniowanej populacji chorych. Szczególnie procedura RDTL jednoznacznie definiuje możliwość zastosowania danego leku w sytuacji, kiedy wykorzystano już dostępne opcje leczenia. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] jak najbardziej wpisuje się w alternatywę dla larotrekty nibu, a więc stanowi właściwy komparator.</p>
Strona 66	<p>[REDACTED]</p> <p>Komentarz:  Do analizy po stronie komparatora nie było możliwe włączenie badań, w których populację docelową stanowili chorzy na guzy łite z oznaczoną fuzją NTRK, dlatego [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Do tej pory wykonywanie oznaczeń fuzji genu NTRK nie stanowiło standardu postępowania klinicznego ze względu na brak w praktyce klinicznej leków przeznaczonych do stosowania w tak precyzyjnie zdefiniowanej populacji. Zastosowane podejście znajduje odzwierciedlenie w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce.</p>
Strona 67	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>



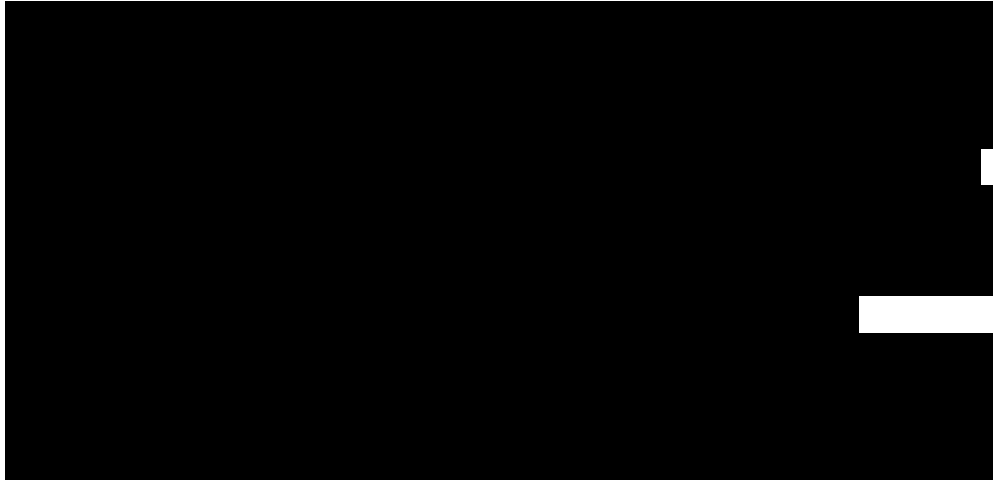
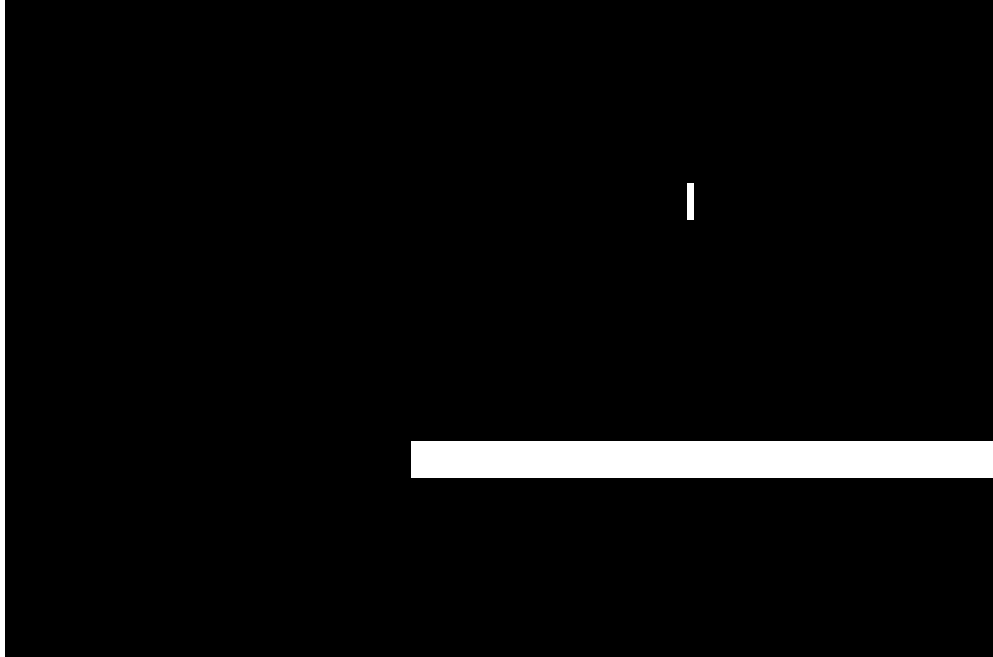
	
Strona 75	<p><i>Uwagi obejmujące dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji (brak informacji w badaniu NAVIGATE o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji, włączanie do badania LOXO-TRK-14001 pacjentów bez potwierdzonej fuzji genu NTRK,  brak pełnej zgodności dawkowania larotrektynybu w badaniu LOXO-TRK-14001 z kryteriami włączenia do analizy).</i></p> <p>Komentarz: Informacja na temat utraty chorych i okresu obserwacji z badania NAVIGATE nie została podana, ponieważ w publikacjach <i>Drilon 2018</i> i <i>Hong 2020</i>, w ramach których analizowano również badanie NAVIGATE, a także w żadnej innej zidentyfikowanej publikacji, nie umieszczono takich danych. Należy podkreślić, że zarówno w momencie złożenia wniosku, jak i obecnie, badanie to znajduje się w fazie rekrutacji.</p> <p>Do badania LOXO-TRK-14001, stanowiącego część programu badawczego dla larotrektynybu kwalifikowano chorych niezależnie od obecności fuzji genu NTRK, jednak w Analizie klinicznej wykorzystano dane wyłącznie dla tych chorych, u których obecność fuzji genu NTRK została potwierdzona. Odpowiednie dane przedstawiono w charakterystykach populacji. Badanie to stanowiło badanie eskalacji</p>

	<p>dawki, w ramach którego chorzy zostali przydzieleni do 6 grup, z których większość chorych przyjmowała analizowaną interwencję w dawce 100 mg BID.</p> <p>Badania stanowiące program badawczy dla larotrektylibu nie są badaniami zakończonymi – badanie SCOUT oraz badanie NAVIGATE znajdują się nadal w fazie rekrutacji. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Takie podejście jest w pełni zasadne przy uwzględnieniu specyfiki wnioskowanej populacji i relatywnie niskiej częstości występowania fuzji genu NTRK.</p>
Strona 75	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>



	 <p>Interesującym i wartym przytoczenia jako dodatkowe źródło danych jest publikacja Italiano 2020<sup>6</sup>, w której dokonano analizy wskaźnika GMI (ang. <i>growth modulation index</i>) zdefiniowanego jako stosunek czasu przeżycia wolnego od progresji podczas aktualnie stosowanej terapii do czasu do progresji na ostatniej wcześniejszej linii leczenia. Jest to narzędzie o szczególnie wysokiej przydatności w przypadku takich populacji, z których niewielu chorych spełnia kryteria kwalifikacji do badania klinicznego poświęconego chorobie rzadkiej. Jako wartość klinicznie istotną przyjęto wartość wskaźnika GMI wynoszącą co najmniej 1,33. Uzyskane wyniki wskazują, że larotrekty nib poprawia przeżycie wolne od progresji u większości pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK w porównaniu z wcześniejszymi terapiami. Wartość wskaźnika GMI ogółem wyniosła 2,68, co świadczy o znaczącej korzyści klinicznej z leczenia larotrekty nibem.</p>
Strona 76	

<sup>6</sup> Italiano A., Nanda S., Briggs A., i in., Larotrectinib versus Prior Therapies in Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer: An Intra-Patient Comparative Analysis, *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 4;12(11):3246

	
Strona 76	 <p data-bbox="400 616 571 654">Komentarz:</p>  <p data-bbox="400 1131 1398 1317">Jest to niezgodne z brzmieniem wskazania rejestracyjnego dla larotrektylibu a konsekwencją błędnego rozumienia wskazania jest sformułowanie wniosków, które nie są zgodne i wręcz niesłusznie deprecjonują wyniki zaprezentowane w przedłożonych analizach.</p> 


Strona 87	<p><i>Występowanie innych mutacji u pacjentów z fuzją genu NTRK prawdopodobnie może mieć wpływ na wyniki uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie.</i></p> <p>Komentarz:  Uważa się, że fuzje genów NTRK wykluczają się wzajemnie z innymi czynnikami onkogennymi (np. EGFR, BRAF), dlatego też, terapia celowana u chorych z rakiem spowodowanym fuzją genów NTRK musi być ukierunkowana na ten konkretny czynnik onkogenny (Farago 2017<sup>7</sup>). Istnieje badanie, w którym sekwencjonowano ponad 26 000 chorych, spośród których fuzję NTRK zidentyfikowano u jedynie 65 osób. Obserwacja grupy chorych z i bez fuzji NTRK wykazała, że jedynie u 1,5% (1 chorego) w dalszym okresie oznaczono inną mutację. W grupie chorych bez NTRK onkogeny takie jak np. RAF, RAS czy MEK zidentyfikowano u 31,4% osób (Rosen 2020<sup>8</sup>). Zgromadzone dane jednoznacznie wskazują, że częstość występowania innych mutacji u pacjentów z fuzją genu NTRK nie stanowi kwestii istotnej klinicznie i mogącej mieć wpływ na uzyskiwane z leczenia larotrekty nibem odpowiedzi na leczenie.</p>
Strona 89 oraz 132	<p>W komentarzu Agencji do wyników analizy skuteczności, w części dotyczącej podsumowania wyników OS nie znalazło się [REDACTED] z którego pochodzi istotna dla pełniejszego wnioskowania o skuteczności larotrekty nibu wartość mediany OS [REDACTED]</p> <p>Ograniczenie prezentacji wyników [REDACTED] bez wskazania na powyższą wartość a następnie odwołanie się do analogicznych wyników dla [REDACTED] może prowadzić do zaburzenia wnioskowania.</p>
Strona 90	<p><i>Ponadto wnioskodawca w dyskusji wskazał, że zidentyfikowano publikację nt. oceny jakości życia pacjentów z guzami z fuzją NTRK leczonych larotrekty nibem, jednakże, nie przedstawił wyników ww. publikacji w analizie skuteczności.</i></p> <p>Komentarz:  Wskazana w dyskusji publikacja (Kummar 2021<sup>9</sup>) została wykluczona z analizy a za jej wykluczeniem przedstawiono stosowne argumenty.</p>



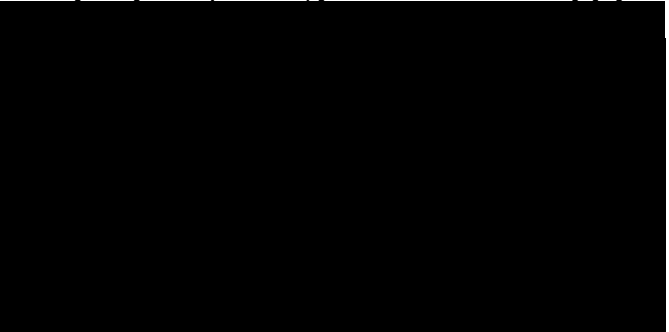

<sup>7</sup> Farago A.F., Azzoli C.G., Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer, *Transl Lung Cancer Res* 2017, 6(5): 550–559

<sup>8</sup> Rosen E.Y., Goldman D.A., Hechtman J.F., i in, TRK Fusions are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations, *Clin Cancer Res.* 2019

<sup>9</sup> Kummar S., Berlin J., Mascarenhas L., i in., Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib. *Curr Probl Cancer.* 2021 Apr 2:100734

	<p>We wskazanej powyżej publikacji przedstawiono opracowanie zawierające wyniki dla jakości życia chorych leczonych LAR, jednak ocenianej wyłącznie jako eksploracyjny punkt końcowy. Co więcej, artykuł był indeksowany jako <i>in press, corrected proof</i>, co oznacza, że nie jest to jeszcze ostateczna wersja publikacji.</p>
Strona 107	<p>[REDACTED]</p> <p>Komentarz:          Analitycy Agencji odnoszą się do odpowiedzi ekspertów, których częściowe oszacowanie najprawdopodobniej nie uwzględniło całego wnioskowanego wskazania, tj. zapisu, że guzy lite są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby, a jednocześnie u pacjenta wyczerpano możliwości terapeutyczne lub brak jest innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Przyjęcie w analizach założenia [REDACTED] opierało się o najlepsze dane dostępne w momencie składania analiz.</p>
Strona 107	<p><i>Uwaga dotycząca wyboru techniki analitycznej</i></p> <p>Komentarz:          Analitycy Agencji pomimo przedstawionego wyjaśnienia w ramach odpowiedzi na uwagi o niespełnieniu minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu pozostają na stanowisku, że jako preferowaną technikę przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy uznać analizę konsekwencji kosztów. W tym miejscu należy zaznaczyć, że w ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę konsekwencji kosztów oraz analizę kosztów użyteczności.</p> <p>W przypadku analizy ekonomicznej, zgodnie z art. 5. ust. 2 Rozporządzenia analiza podstawowa zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• art. 5 ust. 2 pkt 1: oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych każdej z technologii (Rozdział 10.2. Analizy ekonomicznej wnioskodawcy);</li> <li>• art. 5 ust. 2 pkt 2 i 3: oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności i ceny progowej (analiza CUA, Rozdział 10.1 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy);</li> </ul> <p>Wnioskodawca może nie przedstawić oszacowań art. 5 ust. 2 pkt 2 i 3 (Rozporządzenie dokładnie mówi, że: „dopuszcza się”) a w ich miejsce analizę minimalizacji kosztów (wraz z adekwatną ceną progową) pod warunkiem opisanym w art. 5 ust 3. mówiącym o braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem (co nie jest zgodne z wnioskami Analizy klinicznej Wnioskodawcy). <u>Rozporządzenie nie dopuszcza więc żadnej sytuacji, w której analiza podstawowa może nie zawierać analizy CUA lub CMA, w szczególności, przedstawienie analizy kosztów-konsekwencji nie</u></p>

	<p><u>zwalnia Wnioskodawcy z tego obowiązku. Należy również podkreślić, że zgodnie z Ustawą o refundacji art. 12., wśród kryteriów decydujących o wydaniu decyzji o objęciu refundacją znajduje się zapis nawiązujący do opłacalności (dokładnie do: „wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość”), co nie jest możliwe do wykazania jedynie w oparciu o analizę kosztów konsekwencji (art. 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</u></p> <p>Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016: analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności-kosztów, a w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. Należy zauważyć, że zgromadzone wyniki w ramach analizy klinicznej świadczą jednoznacznie o znacząco wyższej skuteczności LAR w porównaniu z komparatorami w leczeniu guzów litych z fuzją NTRK. Zatem nie można tutaj mówić o równoważności klinicznej i wybór analizy użyteczności kosztów zamiast minimalizacji należy uznać za zasadny.</p> <p>Następnie, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016: W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym powyżej było możliwe wykonanie analizy użyteczności kosztów w oparciu o wskazane znaczne wydłużenie czasu przeżycia oraz przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p><u>Dodatkowo, Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej.</u> W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę użyteczności kosztów oraz kosztów-konsekwencji zatem spełniono oba warunki.</p>
Strona 116, 118	

	
Strona 122	<p> prowadzić do błędnego wskazania jako komparatorów dla larotrektylibu BSC definiowanego jako brak leczenia.</p> <p>Tymczasem wskazanie rejestracyjne jednoznacznie wskazuje, że „VITRAKVI należy stosować tylko, jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”. </p> <p></p> <p>Co więcej, w tym kontekście wybór komparatorów należy uznać za zasadny i w pełni zgodny z zarejestrowanym dla larotrektylibu wskazaniem.</p>
Strona 124	<p>W omówieniu rekomendacji refundacyjnych wydanych przez organizacje zagraniczne pominięto fakt, iż ograniczenia sformułowane zwłaszcza w dokumentach opublikowanych przed 2021 rokiem odwołują się do starszych danych dla larotrektylibu niż te, na podstawie których sformułowano wnioski w przedłożonych analizach. Biorąc pod uwagę powyższe, ograniczenia odnoszące się do niskiej jakości danych oraz do braku dowodów dla wszystkich rodzajów guzów litych a w konsekwencji te odwołujące się do niepewności oszacowań efektywności kosztowej należy traktować z ostrożnością.</p>

	<p>Podkreślenia wymaga również fakt, iż w rekomendacji wydanej przez G-BA nie wskazano jak definiowana była BSC, co ma istotne znaczenie dla zasadności powoływania się Analityków Agencji na ten dokument.</p>
Strona 131	<p>W rozdziale, który ma przedstawiać kluczowe informacje i wnioski wyraźnie odstąpiono [REDACTED] w której powinno się oceniać larotrektytib.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Dlatego też, choć problematyczne na wielu poziomach analizy, to jednak w pełni zasadne jest odstąpienie [REDACTED]. Wprowadzenie takiego ograniczenia stoi w sprzeczności ze wskazaniem rejestracyjnym dla larotrektyntibu (z programu badawczego dla larotrektyntibu nie wykluczano chorych z żadnym guzem litym). Nie jest również zasadne formułowanie ostatecznych wniosków z raportu HTA [REDACTED].</p> <p>[REDACTED] Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym wskazanie obejmuje otwarty zbiór guzów litych, dlatego nie jest możliwe opracowanie raportu HTA [REDACTED].</p> <p>Należy podkreślić, iż nieuzasadnione jest sformułowanie „ [REDACTED] [REDACTED]”, ponieważ proces analityczny przebiegał wieloetapowo i nie polegał na wykluczaniu [REDACTED]. Stwierdzenie o wykluczaniu [REDACTED] nie znajduje potwierdzenia w szczegółowych opisach koncepcji realizacji każdej z części przedłożonego raportu HTA i może błędnie sugerować brak należytej staranności a wręcz manipulację danymi.</p>
Strona 140	<p>[REDACTED]</p> <p>Komentarz: Zasadniczo kryteria włączenia badań w przeglądzie dla larotrektyntibu a następnie w przeglądach dla komparatorów były takie same. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Zaistniała sytuacja stanowi ograniczenie analizy, jednak z przyczyn obiektywnych nie jest możliwe lepsze jej zaopatrzenie.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>10</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<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.

#### 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>

<sup>10</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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)



--	--

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