

**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.4231.9.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

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:** Krzysztof Kornas

Dotyczy wniosków będących przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosków o objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

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. z 2020 r., poz. 1398 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. z 2020 r., poz. 1398 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>:

**X nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), 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 świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

**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**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdział 8, tabela 32, strona 61	<p><i>Dotyczy uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego: „Chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej” - konieczność doprecyzowanie zapisów wnioskowanego programu lekowego, dotyczących wcześniejszego stosowania chemioterapii uzupełniającej</i></p> <p><b>Poza argumentacją przekazaną w odpowiedzi na pismo dt. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, <u>potwierdzającą zasadność utrzymania zapisów uzgodnionego programu lekowego</u>, Wnioskodawca chciałby dodatkowo zwrócić uwagę na następujące aspekty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Żaden z ekspertów klinicznych</b> ankietowanych przez Agencję (patrz: rozdz. 3.4.2.) <b>nie zgłosił uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.</b></li> <li>• <b>Próba doprecyzowania programu</b> lekowego poprzez wskazywanie podgrup pacjentów, w przypadku których należy zastosować chemioterapię adjuwantową oraz podgrup w których nie należy, <b>mogłaby zbytnio ingerować w praktykę postępowania nie przynosząc przy tym korzyści pacjentom.</b> Innymi słowy program lekowy definiowałby podgrupy pacjentów, w przypadku których należy zastosować chemioterapię pozbawiając decyzji lekarza, a jak widać po charakterystyce pacjentów w badaniu ADAURA w praktyce klinicznej jest wiele niejednoznacznych przypadków, kiedy to kluczowa jest ocena onkologa. <b>Przytoczone przez analityków Agencji przykłady wprowadzenia takich ograniczeń dotyczą <u>tylko i wyłącznie zaawansowanej postaci nowotworu</u></b>, dla której to postaci, zastosowanie chemioterapii zaliczane jest jako linia leczenia i w ustandaryzowany sposób warunkuje dalszą ścieżkę leczenia. <b>Analogii dotyczącej zapisów należałoby więc poszukiwać w programach lekowych również dedykowanych leczeniu uzupełniającemu (adjuwantowemu)</b> i takim odpowiednim przykładem jest program dt. leczenia czerniaka B.59.: <i>„(...) Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego”.</i></li> </ul>
Rozdział 8, tabela 32, strona 62	<p><i>Dotyczy uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego: Ubieganie się w ocenie analityków Agencji o wskazanie off-label ze względu na ujęcie całego III stadium zaawansowania</i></p> <p>Zakres przedłożonego wniosku <b>jest spójny z zakresem przedłożonych dowodów klinicznych</b>, o czym świadczą następujące argumenty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nadrzędnym kryterium względem stopnia zaawansowania jest kwalifikacja do zabiegu radykalnej resekcji.</b> Tylko pacjent, u którego zostanie przeprowadzony zabieg może być następnie włączony do leczenia uzupełniającego, w związku z czym stadium zaawansowania jest tu kryterium drugorzędnym, a nawet zbędnym.</li> <li>• Mając na uwadze, że <b>stadium IIIC zawiera cechę N wyższą niż N2, nigdy nie dojdzie do zakwalifikowania takiego pacjenta do zabiegu resekcji</b></li> </ul>

	<p>(<i>wytyczne kliniczne</i>), co oznacza że nie zostanie też włączone leczenie adjuwantowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Powyższe stwierdzenie prawdziwe jest również dla części pacjentów ze stadium IIIB, w związku z czym prawdą jest że <b>nie cała grupa IIIB kwalifikuje się do leczenia uzupełniającego.</b></li> <li>• <b>Zgodnie z obowiązującą już 8. edycją klasyfikacji zaawansowania raka płuca część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem, byłaby sklasyfikowana jako IIIA lub IIIB.</b> Niezależnie od zmieniającej się klasyfikacji, pod względem obrazu klinicznego mówimy o tym samym profilu pacjenta.</li> <li>• <b>Żaden z ekspertów klinicznych</b> ankietowanych przez Agencję (patrz: rozdz. 3.4.2.) <b>nie zgłosił uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.</b></li> </ul> <p><b>Podsumowując, mając na uwadze konieczność zakwalifikowania chorego do zabiegu radykalnej resekcji, jak również zmianę systemu klasyfikacji nowotworów należy uznać, że zakres przedłożonego wniosku jest spójny z zakresem przedłożonych dowodów naukowych płynących z badania ADAURA.</b></p>
<p>Rozdział 11, str. 70, sekcja „Skuteczność kliniczna i praktyczna”</p>	<p><i>Dotyczy uwagi Agencji, że badanie ADAURA nie było zaprojektowane do oceny przeżycia całkowitego (OS), a OS w badaniu było drugorzędowym punktem końcowym.</i></p> <p>W praktyce, w badaniach klinicznych dedykowanych ocenie skuteczności chemioterapii, OS rzadko stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż może być niedoskonałym narzędziem w ocenie długoterminowych efektów leczenia, ze względu na zakłócenie przez różne czynniki. Wiarygodną ocenę OS utrudniają często: konstrukcja badania klinicznego, <b>konieczność długiego oczekiwania na wyniki, a także leki stosowane po zakończeniu badania klinicznego.</b></p> <p>Czas przeżycia wolny od choroby (ang. disease-free survival; DFS), będący pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ADAURA, <b>stanowi odpowiedni surogat dla czasu przeżycia całkowitego w badaniach dotyczących efektów leczenia nowotworów we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego.</b></p> <p>W opracowaniu Harbeck i wsp. 2021 wykazano silną korelację pomiędzy DFS lub czasem przeżycia wolnym od progresji (ang. progression-free survival; PFS), a czasem przeżycia całkowitego (OS). Potwierdzono, że 89-99% zmienności we wpływie leczenia na przeżycie całkowite może być przewidziane za pomocą parametru DFS lub PFS. Wyniki walidacji krzyżowej potwierdziły dokładność uzyskanego efektu leczenia na podstawie DFS względem oczekiwanego wpływu terapii na przeżycie całkowite. Wysokiej jakości dowody naukowe potwierdziły, że czas przeżycia wolny od choroby jest zasadnym surogatem przeżycia całkowitego w badaniach oceniających efekty kliniczne chemioterapii adjuwantowej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, a czas przeżycia wolny od progresji stanowi dobry wskaźnik zastępczy w ocenie skuteczności chemioterapii i radioterapii u chorych z nowotworem w stadium zaawansowania miejscowego.</p> <p><b>Podsumowując, czas przeżycia wolny od choroby (DFS) jest czynnikiem predykcyjnym punktu końcowego, jakim jest OS i w pełni uwzględnia wpływ leczenia na ostateczny punkt końcowy.</b></p>

	<p>W randomizowanych badaniach klinicznych, punkt końcowy taki jak DFS jest w mniejszym stopniu niż OS obciążony błędem wynikającym z zastosowania kolejnych terapii po przerwaniu leczenia preparatem badanym czy zjawiskiem cross-over w ramach badania o długim okresie obserwacji, a tym samym stanowi bardziej dokładny wskaźnik w porównaniu ocenianych terapii (Harbeck i wsp. 2021).</p> <p>Zarówno eksperci z European Society of Medical Oncology, jak i American Society of Clinical Oncology, uwzględniają parametr DFS (gdy dane dla OS są niedostępne) w trakcie oceny efektywności terapii adjuwantowych oraz neo-adjuwantowych. <b>Ponieważ zależność między DFS a OS została udokumentowana w przypadku leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, a także raka okrężnicy oraz raka żołądka, coraz częściej parametr DFS jako istotny z punktu widzenia pacjenta, niezależnie od predykcji przeżycia całkowitego, jest brany pod uwagę przez organy regulacyjne i agencje oceny technologii medycznych, takie jak:</b> National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss (IQWiG/ G-BA), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) oraz Food and Drug Administration (FDA) (Harbeck i wsp. 2021).</p> <p>Źródło: Harbeck N, Schneeweiss A, Thuss-Patience P, I wsp. Neoadjuvant and adjuvant end-points in health technology assessment in oncology. European Journal of Cancer 2021; 147: 40-50.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\* 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.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)

--	--

\* 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.