

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.60.2024.2.KD z dnia 7 listopada 2024 r.

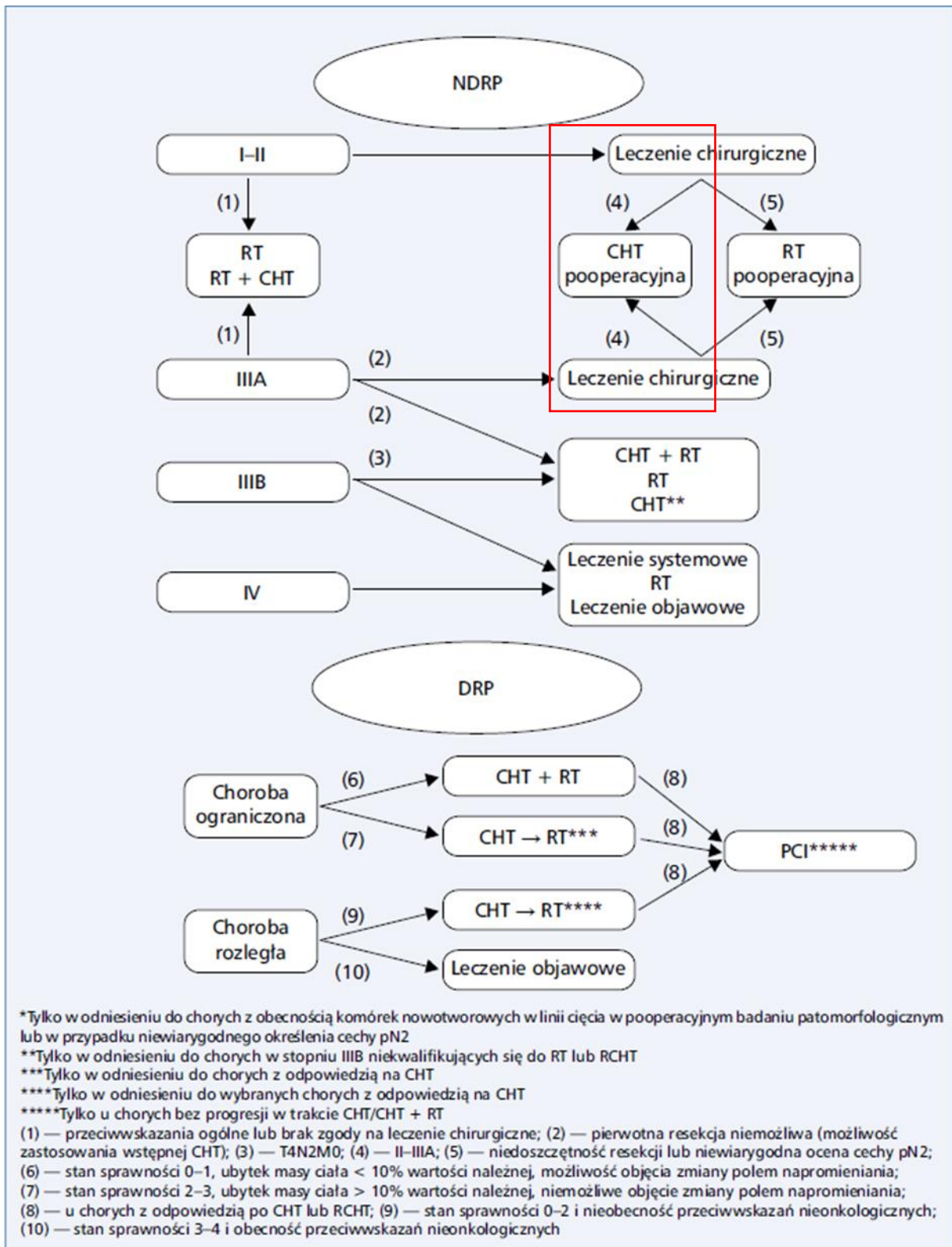
W odpowiedzi na uwagi dotyczące przedstawionej dokumentacji proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1) Uzasadniając wybór komparatorów wnioskodawca stwierdza, że wnioskowana populacja obejmuje pacjentów „wymagających systemowego leczenia uzupełniającego”. Zapis taki nie pojawia się jednak w proponowanym programie lekowym, tj. pacjent nie musi wymagać kwalifikacji do leczenia systemowego. Przedstawione przez wnioskodawcę wytyczne kliniczne dopuszczają natomiast w uzasadnionych przypadkach zastosowanie radioterapii adjuwantowej, zatem wnioskowany lek będzie zastępował radioterapię w pewnej subpopulacji pacjentów w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Radioterapia powinna być uwzględniona jako refundowany komparator w przedstawionych analizach farmakoekonomicznych, ponieważ zgodnie z wymaganiami minimalnymi należy porównać się ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zapis „wymagających systemowego leczenia uzupełniającego” nie odnosi się do kryteriów proponowanego programu lekowego, a został użyty jedynie jako słowo wprowadzające do opisu doboru komparatorów i w praktyce oznacza jedynie, że wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą alektynibu będącego w świetle wytycznych leczeniem systemowym stosowanym jako leczenie uzupełniające, wyłącznie w grupie chorych wymagających takiej terapii. Kryteria definiujące populację docelową zostały szczegółowo omówione w APD w rozdziale „4. Wybór populacji docelowej” oraz załączniku 10.9, gdzie zamieszczono treść wnioskowanego programu lekowego. Należy podkreślić, że konieczność zastosowania uzupełniającego leczenia systemowego dotyczy pacjentów spełniających odpowiednie kryteria zaawansowania choroby (definiowane przez stadia TNM) jak również powodzenie zabiegu chirurgicznego (resekcja R0).

Odnosząc się do fragmentu "Radioterapia powinna być uwzględniona jako refundowany komparator w przedstawionych analizach farmakoekonomicznych" należy również mieć na uwadze wytyczne PTOK, w których stwierdzono, że pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona [I, A] z wyjątkiem chorych po niedoszczętej resekcji [III, B] – tacy chorzy jednak nie są włączani do proponowanego programu lekowego (PTOK 2022).



Wytyczne PTOK 2022 – zaznaczono ścieżkę dla pacjentów wymagających leczenia uzupełniającego ze względu na stopień zaawansowania TNM po wykonaniu radykalnej resekcji chirurgicznej – radioterapia nie stanowi postępowania alternatywnego (dotyczy pacjentów z resekcją niedoszczętną – jest to podgrupa niespełniająca kryteriów włączenia do programu lekowego), zatem nie stanowi komparatora.

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie adjuwantowe alektynibem w monoterapii u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o zaawansowaniu pooperacyjnym wg 7. wersji

klasyfikacji TNM od stadium IB (guz ≥ 4 cm) do stadium IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1), po radykalnej resekcji guza (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem, z potwierdzoną obecnością rearanżacją w genie *ALK*, w stanie sprawności ECOG 0-1. Tak sformułowane kryteria jasno wskazują, że wnioskowana populacja chorych nie odpowiada sytuacji klinicznej, w której w świetle wytycznych można zastosować samą radioterapię jako postępowanie alternatywne.

Piśmiennictwo:

ASCO-CCO 2017 Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, Lin SH, Pass HI, Seth R, Shepherd FA, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Weyant M. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2960-2974.

PTOK 2022 Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, Rzyman W, Woźniewski M. Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice.* 2022 Feb 28 18(1):1–39. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022

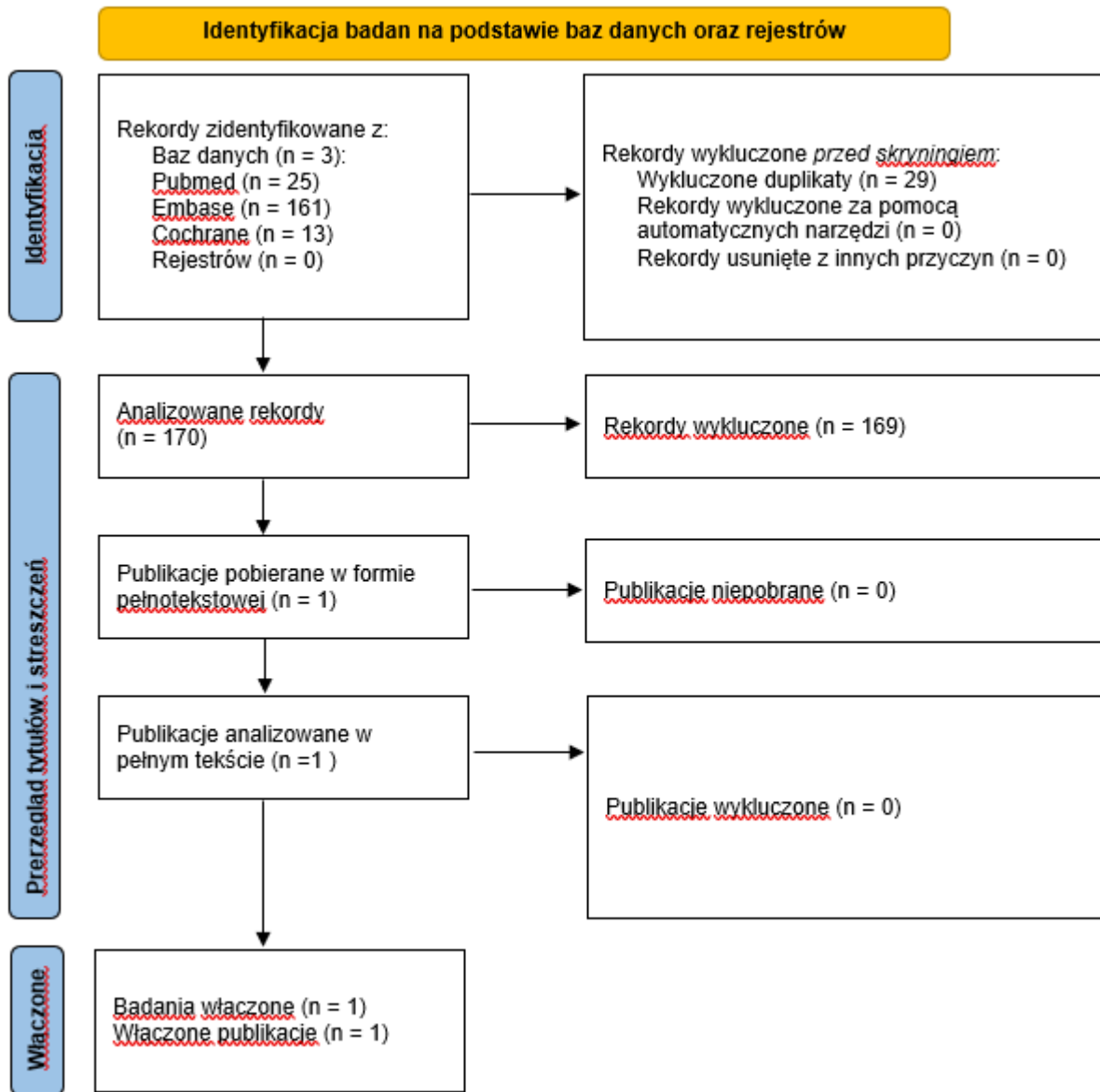
Dostępne online pod adresem:
https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/82927

Uwaga 2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). Aktualnie obowiązuje nowy wzór diagramu PRISMA (<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>), natomiast w analizach wykorzystano poprzedni wzór diagramu.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Odnosząc się do stwierdzenia, że w przedłożonej AKL proces selekcji badań zaprezentowano na nieaktualnym diagramie PRISMA, zaznaczyć trzeba, że w obowiązujących wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT podstawowymi bazami zalecanymi do poszukiwania badań pierwotnych są: MEDLINE, EMBASE i Biblioteka Cochrane. Wspomniany dokument wskazuje też, że konieczne jest uzupełnienie baz informacji medycznych poprzez skorzystanie z innych źródeł, w tym „odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny efektywności klinicznej oraz praktycznej” i „rejestrów badań klinicznych (co najmniej 2 rejestry; wymagane jest przeszukanie rejestru *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*) w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych”. Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych wskazują przy tym, że inne źródła danych, w tym tzw. „szarą literaturę”, w ramach wykonywania przeglądu systematycznego „należy rozważyć”. We wspomnianej AKL jako źródła danych pierwotnych wybrano MEDLINE przez PubMed, EmBase przez Elsevier oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), a także zaznaczono, że korzystano z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*. Nie zdecydowano się na przegląd „szarej literatury”, a więc zgodnie z danymi ze strony www.guides.lib.unc.edu/prisma zasadnym diagramem PRISMA 2020 jest jego wariant V1, a nie wariant V2, która obejmuje poza bazami danych i rejestrami, także „szarą literaturę”. Można więc uznać, że

w przedłożonej AKL przedstawiono poprawny diagram procesu selekcji badań, a szczegółowy opis wyszukiwania danych we wspomnianych rejestrach prób klinicznych znajduje się na str. 27-29. Podkreślić należy również, że aktualną wersją diagramu jest obecnie PRISMA 2020, natomiast diagram występuje w 4 wariantach, zależnie od rodzaju przeglądu (nowy lub aktualizacja), czy uwzględnionych źródeł (jedynie bazy danych lub bazy danych i przegląd „szarej literatury”. Diagram w wariantcie V1 dla obecnego wyszukiwania wygląda następująco:



Uwaga 3) Informuję, że zmianie uległa wysokość progu użyteczności kosztowej – obecna wysokość progu to 217 641 zł. Uprzejmie proszę o aktualizację analiz, w szczególności oszacowania cen progowych w analizie ekonomicznej.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zaktualizowane ceny progowe, zgodnie z obowiązującym progiem opłacalności (217 641 zł), przedstawiono kolejno: dla wariantu podstawowego analizy (Tabela 1), wariantów jednokierunkowej AW (Tabela 2) i analizy scenariuszowej (Tabela 3). Numeracja wariantów i scenariuszy AW pokrywa się z przyjętą w złożonej AE.

Tabela 1. Ceny progowe produktu Alecensa, 224 kaps. a 150 mg, w analizie podstawowej, przy zaktualizowanym progu opłacalności (217 641 zł)

Wariant	Progowa cena zbytu netto (CZN)	Progowa cena hurtowa brutto (CHB)
Analiza podstawowa		

Tabela 2. Ceny progowe produktu Alecensa, 224 kaps. a 150 mg w jednokierunkowej AW, przy zaktualizowanym progu opłacalności (217 641 zł)

Nr wariantu AW	Minimalna wartość parametru		Maksymalna wartość parametru	
	CZN	CHB	CZN	CHB
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				

Nr wariantu AW	Minimalna wartość parametru		Maksymalna wartość parametru	
	CZN	CHB	CZN	CHB
20	████████	████████	████████	████████
21	████████	████████	████████	████████
22	████████	████████	████████	████████

Tabela 3. Ceny progowe produktu Alecensa, 224 kaps. a 150 mg w scenariuszowej AW, przy zaktualizowanym progu opłacalności (217 641 zł)

Nr scenariusza AW	cena progowa Alecensa, 224 kaps. a 150 mg	
	CZN	CHB
1	████████	████████
2	████████	████████
3	████████	████████
4	████████	████████
5	████████	████████
6	████████	████████
7	████████	████████
8	████████	████████
9	████████	████████
10	████████	████████
11	████████	████████
12	████████	████████
13	████████	████████
14	████████	████████

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo przy zaktualizowanym progu 217 641 zł, wynosi ██████ (w wariancie z uwzględnieniem RSS) i 82% (w wariancie bez uwzględnienia RSS).

Załączniki

- 1) Zaktualizowany model ekonomiczny (plik *Alecensa AE BIA v_1.1.xlsm*)