



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.19.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (Crizotinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego 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. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Małgorzata Konopka-Pliszka

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (Crizotinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 - C 34)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:

¹ 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

OT.4351.19.2017

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 pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.

.....Przedstawiciel firmy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ 05.07.2017 M. Domofła -Płaska

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 12, str. 80	<p>„Wnioskodawca jako alternatywną technologię medyczną wybrał schemat dwulekowy zawierający pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. Jest to opcja refundowana w Polsce w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" oraz zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, w tym polskie, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP. W rozważaniach dotyczących przedstawionego komparatora należy jednak podkreślić, iż wybrany schemat leczenia nie jest jedynym możliwym do zastosowania w populacji docelowej. Dwulekowe schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny takie jak: gemcytabina + pochodne platyny, taksoidy (docetaksel, paklitaksel) + pochodne platyny, winorelbina + pochodne platyny, nie zostały przyjęte w analizie wnioskodawcy jako komparator. Nie mniej jednak interwencje te uwzględniono na etapie analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, co stanowi niekonsekwencję metodologiczną.</p> <p>Wątpliwości związane z wyborem komparatora budzi głównie fakt, iż cena wybranej jako komparator technologii jest zdecydowanie wyższa niż pozostałych, stosowanych w aktualnej praktyce medycznej, schematów chemioterapii.”</p> <p>Należy podkreślić, że zgodnie z zapisami § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia, z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, zalecane jest „porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną”. Z kolei wytyczne HTA wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Schemat pemetreksed + cisplatyna spełnia zatem zarówno wymogi Rozporządzenia, jak i wytycznych HTA tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest refundowaną technologią opcjonalną; • jest refundowaną technologią opcjonalną preferowaną w wytycznych klinicznych, schematem preferowanym w stosunku do schematów opartych na połączeniu pochodnych platyny z taksoidami, gemcytabiną (ze względu na skuteczność) oraz winorelbina (ze względu na profil toksyczności); • jest refundowaną technologią opcjonalną najczęściej wykorzystywaną w Polsce w populacji docelowej; • jest jedyną technologią opcjonalną posiadającą dedykowane randomizowane, kontrolowane badanie w populacji pacjentów z NDRP i rearanżacją w genie ALK (ALK+), w którym przedstawiono bezpośrednie porównanie z technologią wnioskowaną. <p>Warto również podkreślić, że Analitycy AOTMiT w przedmiotowej analizie weryfikacyjnej (str. 31 AWA cyt.: „W kontekście uzyskanych w AE wyników oraz powyższych rozważań, w ocenie analityków Agencji wybór ww. komparatora jako podstawowego ostatecznie uznano za zasadny, natomiast należy mieć również na uwadze inne, zdecydowanie tańsze opcje chemioterapii stosowane u chorych z NDRP w I linii leczenia.”), <u>uznali</u></p>

	<p>ostatecznie wybór schematu pemetreksed + cisplatyna na komparator dla kryzotynibu w leczeniu 1 linii ALK+ NDRP za zasadny. Zwracamy uwagę, że przyjęcie innych kosztów po stronie komparatora (w zakresie kosztów po stronie komparatora przyjęto średnie ważone udziałami ceny pemetreksedu, gemcytabiny, winorelbiny i paklitakselu stosowanych w skojarzeniu z platyną), nie wpłynęło na wnioskowanie w analizie ekonomicznej, a wskaźnik ICUR był nieznacznie wyższy od wartości wskaźnika w analizie podstawowej tj. o około 4%.</p>
Rozdział 4.3., str. 48	<p>„Oprócz faktu, iż wyniki badania PROFILE 1014 nie są ostateczne, na utrudnioną interpretację wyników wpływa możliwość przechodzenia pacjentów pomiędzy grupami kryzotynibu i chemioterapii (cross-over). W związku z tym ocena podstawowego, klinicznie istotnego punktu końcowego tj. OS nie była w pełni możliwa. Zakładana przez protokół badania możliwość zmiany interwencji w przypadkach progresji choroby rzutuje również na wiarygodność w zakresie interpretacji wyników dotyczących bezpieczeństwa obu terapii.”</p>
Rozdział 12, str. 81	<p>„Należy podkreślić, że wyniki badania PROFILE 1014 nie są ostateczne (dane pochodzą z opracowania opublikowanego w 2014 r.), a interpretację wyników utrudnia możliwość przechodzenia pacjentów pomiędzy grupami kryzotynibu i chemioterapii (cross-over). W związku z powyższym ocena podstawowego, klinicznie istotnego punktu końcowego tj. OS nie była w pełni możliwa. Zakładana przez protokół badania możliwość zmiany interwencji w przypadkach progresji choroby rzutuje również na wiarygodność w zakresie interpretacji wyników dotyczących bezpieczeństwa obu terapii.”</p> <p>Zgadza się z twierdzeniem, że możliwość przechodzenia pacjentów pomiędzy grupami badaną i kontrolną w badaniu klinicznym (cross-over) jest czynnikiem utrudniającym interpretację wyników badania. Należy jednak podkreślić, że cross-over jest powszechnie stosowanym podejściem w badaniach klinicznych, w chorobach onkologicznych w zaawansowanym stadium - w tym szczególnie w tak szybko postępującej chorobie jak NDRP. Udostępnienie pacjentowi z nieuleczalnym nowotworem możliwości terapii innym lekiem, w przypadku braku skuteczności leku, którym ten pacjent był dotychczas leczony, jest postępowaniem wysoce etycznym.</p>
Rozdz. 6.3.1, str. 69	<p>„Głównym ograniczeniem AWB są założenia dotyczące liczebności populacji. Wnioskodawca oparł swe oszacowania jedynie na podstawie opinii ekspertów, wśród których przeprowadzono ankietę, a następnie zorganizowano spotkanie mające na celu doprowadzenie do konsensusu i ustalenie finalnej wersji założeń. Agencja otrzymała materiały od wnioskodawcy umożliwiające weryfikację oszacowań. Na podstawie wyników ankiet oraz prezentacji ze spotkania analitycy Agencji oszacowali, iż zakładana przez ekspertów liczba pacjentów z potwierdzoną rearanzacją genu ALK jest nieco wyższa (ok. 148 w 1. oraz ok. 259 w 2. roku refundacji) niż ta przedstawiona w AWB wnioskodawcy (52-129 w 1. roku oraz 65-161 w 2. roku refundacji), co wynika z faktu, iż ostateczne oszacowania liczebności zostały zatwierdzone na Spotkaniu Rady Ekspertów w drodze konsensusu.”</p>
Rozdz. 6.3.1, str. 70;	<p>„Opinie ekspertów otrzymane przez Agencję są zbieżne z oszacowaniami dokonanymi na podstawie danych źródłowych udostępnionych przez wnioskodawcę (eksperti wskazywali na ok. 250-300 osób). W związku z powyższym istnieje duże ryzyko, że realna liczebność populacji stosującej kryzotynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie wyższa niż oszacował to wnioskodawca, nawet w wariancie maksymalnym.”</p>
Rozdz. 6.4. str. 72;	<p>„Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie z przekazanymi przez ekspertów klinicznych</p>

	<p>opiniami, w ocenie których populacja docelowa wyniesie od 150 do 300 pacjentów. Z kolei według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych kryzotynibem w NDRP ALK+ wyniesie maksymalnie od 129 do 161 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy, co jest liczbą znacznie niższą niż populacja wskazana przez ekspertów.”</p> <p><u>W odniesieniu do powyższych uwag należy podkreślić konieczność rozróżniania pomiędzy całą populacją z rearanżacją genu ALK, a populacją z rearanżacją genu ALK kwalifikującą się do leczenia w 1 linii kryzotynibem.</u></p> <p>Dodatkowo istotne jest podkreślenie, że nie wszyscy pacjenci ze zdiagnozowanym ALK+ niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) będą spełniali kryteria wnioskowanego programu lekowego, co dodatkowo zmniejsza liczebność populacji docelowej.</p> <p>Nawiązując do materiałów przekazanych do AOTMiT w ramach uzupełnienia danych źródłowych, chcemy podkreślić również, że opierając się na wynikach ankiet ekspertów, można uzyskać skrajnie różne liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem w 1 linii tj. od 23 do 275 pacjentów, dlatego też zasadne jest przyjęcie oszacowań podanych przez ekspertów podczas Spotkania Rady Ekspertów, które uzyskano na drodze konsensusu.</p> <p>Ponadto niezwykle istotne jest podkreślenie, że oszacowania dotyczące liczebności populacji, przedstawione w analizie wpływu na budżet są spójne z danymi z praktyki rzeczywistej, opartej na obecnie prowadzonym programie lekowym leczenia pacjentów z ALK+ NDRP z zastosowaniem kryzotynibu (program lekowy B.6.). W okresie od 1 listopada 2016 do 31 maja 2017 ilość pacjentów, u których zdiagnozowano rearanżację w genie ALK wynosi 70 we wszystkich liniach leczenia.</p>
--	--

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

05.07.2017 M. Komopła - PH/ole

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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.

⁶ 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	-
	-

* 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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	-
	-

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	-
	-

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