



**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

[REDACTED]

[REDACTED]

Szanowny Pan

dr n. med. Roman Topór- Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

Dotyczy: oceny analiz zawartych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktów leczniczych:

- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531; [REDACTED];
- Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147; [REDACTED];

w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” – uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych [REDACTED]

*Szanowny Panie Prezesie,*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



**Pfizer Polska Sp. z o.o.**  
ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

Załączniki:

[Redacted text block]

9) [Redacted text block]

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**  
ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

## Odpowiedź [REDACTED]

Odnosnie analizy klinicznej:

- Aktualność danych na dzień złożenia wniosku

Przedstawione analizy zostały zaktualizowane w ramach uzupełnienia minimalnych wymagań o wskazaną w piśmie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Uwagi odnośnie braku uwzględnienia wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę

[REDACTED]



**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

- Uwzględnienie alektynibu oraz cerytynibu jako dodatkowych komparatorów dla wnioskowanej technologii

W ramach uzupełnienia przedstawionej oceny efektywności klinicznej, w związku z pismem odnośnie minimalnych wymagań stawianych analizom ( [REDACTED] ), zakres komparatorów został poszerzony o alektynib oraz cerytynib. Uwzględniono również brygatynib jako dodatkowy komparator, z uwagi na trwający proces oceny tego leku w zastosowaniu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ALK+ i progresją na terapii kryzotyningiem.

[REDACTED]

[REDACTED]

**Novello 2017** Novello S, Mazieres J, Oh I, et al. Primary results from the phase III alur study of alectinib versus chemotherapy in previously treated alk+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). Madrid 2017 ESMO congress2017.

**Novello 2018** Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-1416

**Okauchi 2020** Okauchi S, Numata T, Nawa T, Ichimura H, Saito T, Hayashihara K, Yamada H, Satoh H, Endo T, Inage Y, Kaburagi T, Kiyoshima M, Yamada Y, Tamura T, Saito K, Inagaki M, Hizawa N, Sato Y, Shiozawa T, Sekine I, Ishikawa H, Kurihima K, Sakai M, Kamiyama K, Kimura M, Kikuchi N, Nakamura H, Furukawa K, Kodama T, Miyazaki K, Yamashita T, Hayashi S, Funayama Y, Nomura A. Real clinical practice in ALK-rearranged NSCLC patients: A retrospective observational study. *Anticancer Research* 2020; 40(2):957-964

**Zhu 2020** Zhu VW, Lin Y-T, Kim D-W, Loong HH, Nagasaka M, To H, Ang YLE, Ock CY, Tchekmedyan N, Ignatius Ou S-H, Syn NL, Reungwetwattana T, Lin C-C, Soo RA, An international real-world analysis of efficacy and safety of lorlatinib via early or expanded access programs in patients with TKI-refractory ALK+ or ROS1+ NSCLC, *Journal of Thoracic Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.019>

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

**Odnosnie analizy problemu decyzyjnego:**

- Niespójność definicji technologii alternatywnych w przedłożonych analizach

Celem dyskusji dotyczącej doboru komparatorów w Analizie Problemu Decyzyjnego jest przedstawienie opcji terapeutycznych, które w pierwszej kolejności powinny być porównane z ocenianą interwencją (AOTMIT 2016). [REDACTED]

[REDACTED] jako najwłaściwszy komparator dla lorlatynibu w ocenianym wskazaniu przyjęto między innymi standardową chemioterapię. W dokumencie APD dla produktu Lorviqua wskazano schematy chemioterapii zalecane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, którzy rekomendują leczenie powyższej populacji chorych cisplatiną i pemetrekselem, lub docetakselem, lub pemetrekselem (Krzakowski 2019), nie różnicując tych terapii pod względem ich skuteczności. Należy jednak zwrócić uwagę, że niniejszy zapis ma na celu jedynie zaznaczenie schematów zalecanych w warunkach polskich, które potencjalnie mogą stanowić terapie najczęściej wybierane, ale jako właściwy komparator dla lorlatynibu wyznaczono ogólnie **standardową chemioterapię**, bez wskazania konkretnych leków i schematów ich stosowania. Podobnie, w Analizie Wpływu na Budżet i Analizie Ekonomicznej jako terapię opcjonalną wybrano **standardową chemioterapię**, jednak na potrzeby obliczeniowe zidentyfikowano technologie najbardziej reprezentatywne dla populacji docelowej, wśród których wytypowano pemetrekselem i cisplatinę. Zatem, **podstawowym i najbardziej właściwym komparatorem dla lorlatynibu jest chemioterapia standardowa (pemetrekselem z cisplatiną – schemat podstawowy, rozważany jako pierwsza linia chemioterapii zgodnie z wytycznymi i praktyką kliniczną oraz pemetrekselem lub docetakselem - schemat dodatkowy, dalsze linie)**, jednak z uwagi na rozszerzone zapisy refundacyjne jako komparatory dla ocenianej interwencji uznano również alektynib oraz cerytynib. Ponadto, z uwagi na możliwość uzyskania finansowania w warunkach polskich w niedalekiej przyszłości jako komparator dodatkowy w analizie klinicznej uznano brygatynib. Opisy poszczególnych analiz dopracowano, aby były ściśle zgodne z powyższą definicją komparatorów dla lorlatynibu.

- Aktualność danych na dzień złożenia wniosku

Załączone do niniejszej odpowiedzi [REDACTED] analizy zostały zaktualizowane w ramach uzupełnienia minimalnych wymagań, a opis komparatorów dla wnioskowanej interwencji w Analizie Problemu Decyzyjnego został uzupełniony o wszystkie możliwe technologie, w tym alektynib i cerytynib (MZ 18/02/2020). Dodatkowo, z uwagi na trwający proces oceny brygatynibu w leczeniu pacjentów z progresją po terapii kryzotynibem, pomimo braku refundacji w warunkach polskich w momencie tworzenia raportu, został on uwzględniony w analizach jako komparator dodatkowy (AOTMIT 132/2019).

**AOTMIT  
132/2019**

Zlecenie MZ nr. 132/2019. Nazwa produktu leczniczego/świadczenia: Alunbrig, brigatinib, tabletki powlekane, 90 mg, 28, tabletki EAN: 07046260649637; Alunbrig, brigatinib, tabletki powlekane, 180 mg, 28, tabletki EAN: 07046261705349, Alunbrig, brigatinib, tabletki powlekane, 90 mg, 7, tabletki EAN: 07046261113250, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”

**MZ 18/02/2020**

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

**Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

**AOTMIT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>

Data ostatniego dostępu: 18.06.2020 r.

**Oдноśnie analizy ekonomicznej:**

- Aktualizacja danych dotyczących kosztów

[REDACTED]. W ramach niniejszej aktualizacji analizy uwzględniono powyższą uwagę i ceny pemetreksedu, docetakselu oraz cisplatyny wyznaczono w oparciu o średni koszt rozliczenia za miesiąc kwiecień 2020 (*DGL 01/07/2020*).

**DGL 01/07/2020** Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2020 r.

Tabela 1. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 2.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Tabela 3.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

**DGL 01/07/2020**

Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2020 r.



**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

- Koszty administracji leczenia



**DGL 024/2020** Zarządzenie nr. 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

**DGL 100/2019** Zarządzenie nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

- Dobór komparatorów dla wnioskowanej interwencji

Uwagi AOTMiT odnośnie komparatorów dotyczyły braku uwzględnienia alektynibu i certynibu jako komparatorów dla rozważanej interwencji. Ze względu na wejście certynibu od 1 stycznia 2020 r. na listę leków refundowanych oraz równoległą zmianę zapisów programu lekowego B.6, nastąpiła istotna zmiana w dostępności technologii opcjonalnych dla lorlatynibu. Została ona uwzględniona w nowych wersjach analiz, w których jako komparatory dodano oba wspomniane inhibitory kinazy ALK II generacji.



**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa (Polska)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**NICE 2020**

National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Lorlatinib for previously treated-ALK positive advanced non-small-cell lung cancer [ID1338]. Comitee Papers.

[REDACTED]

**Odnosnie analizy wpływu na budżet:**

- Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia inhibitorami ALK w pierwszej linii leczenia



**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa (Polska)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**BIA Alunbrig 2020** HealthQuest. Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2019.

Odnośnie wskazania źródeł danych:

[Redacted text block]

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

**Odnosnie dodatkowych uwag Analityków Agencji:**

W ramach uwag dodatkowych analitycy Agencji ocenili, że ze względu na ich zdaniem brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnionych w analizie interwencji, właściwszą strategią analityczną dla analizy ekonomicznej byłaby analiza konsekwencji kosztów, której elementem jest wyznaczenie współczynników CUR, aniżeli oryginalnie przyjęta analiza użyteczności kosztów. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:

1. Braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (z ang. Quality-Adjusted Life Years; lata życia skorygowane o jakość), LY (z ang. Life Years, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;
2. Gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
3. Zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

Porównanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji oraz komparatorów oparto o wyniki badania klinicznego II fazy NCT01970865 oraz przeprowadzone porównanie pośrednie metodą MAIC (z ang. Matching-Adjusted Indirect Comparison), które samo w sobie stanowi szeroko stosowaną w analizach HTA metodę porównawczą, w przypadku gdy niedostępne są dowody kliniczne z badania *head-to-head*. Porównanie pośrednie oparto o wysoce wiarygodne źródła danych w postaci wspomnianego badania II fazy dla lorlatynibu oraz randomizowanych badań klinicznych III fazy dla komparatorów. Powyższe badania odnaleziono w ramach wyczerpującego przeglądu systematycznego, co pozwoliło na uwzględnienie w ramach analizy wszystkich dostępnych źródeł danych. Oczywistym jest, że każde porównanie pośrednie, w tym omawiane, obarczone jest ograniczeniami, które jednak w pełni opisano i wytłumaczono w ramach analizy klinicznej. W opinii autorów analizy przedstawione dowody kliniczne uzyskane metodą porównania pośredniego są wystarczająco wiarygodne i w pełni pozwalają na przeprowadzenie analizy w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów. Równolegle należy podkreślić, że w ramach analizy ekonomicznej wyznaczono punkty końcowe pod postacią wskaźników CUR, w związku z zachowaniem zapisów art. 13. ust. 3 Ustawy o refundacji. Ograniczanie jednak całości analizy ekonomicznej wyłącznie do analizy konsekwencji



**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

kosztów wydaje się być niezasadne w obliczu wyników przeprowadzonego porównania pośredniego, które jednoznacznie wskazuje na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]