

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	Nr. OT.4351.8.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją Afinitor (ewerolimus) 5mg, 10 mg (tabletki) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)” Analiza weryfikacyjna

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. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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:

Sebastian Bojków – Kierownik ds. Refundacji, Novartis Poland sp. z o.o.

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

Afinitor (ewerolimus) 5mg, 10 mg (tabletki) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”

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

.....

Złożenie uwag w związku z upubliczniętym 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 wiąże 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.

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

12/05/2019 S. W. [signature]

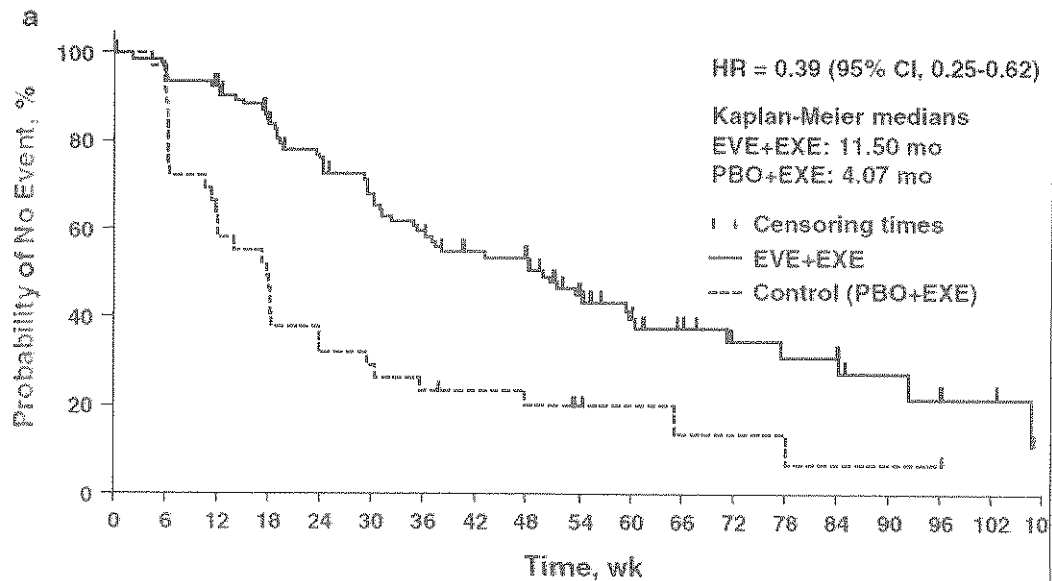
⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.1.3. str. 12	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p style="text-align: center;">Produkt leczniczy Afinitor był przedmiotem oceny AOTMiT</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedz:</p> <p>Wyniki zawarte w publikacji Beck 2014 pokazują, że populacja chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej odnosi największe korzyści z leczenia EVE+EXE w 1 linii leczenia. Wysoka skuteczność leczenia (udokumentowana w postaci prawie trzykrotnego wydłużenie czasu do progresji choroby) w tej subpopulacji była powodem złożenia wniosku refundacyjnego dla zawężonej populacji w stosunku do wcześniejszej oceny.</p>
Rozdział 4.1.3.2. str. 34	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p>Brak pełnotekstowej publikacji dla badania <i>BRAWO</i> dotyczącej efektywności EVE+EXE w leczeniu raka piersi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W abstrakcie konferencyjnym <i>Jackisch 2014</i>, na który powołuje się wnioskodawca, brak jest wyników przedstawionych w analizie klinicznej.</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedz:</p> <p>W raporcie HTA wyniki do badania <i>BRAWO</i> pochodzą z posteru konferencyjnego <i>Jackisch 2014</i>. W referencjach w części klinicznej raportu, publikacja ta została oznaczona jako poster, który został również osobno dołączony do raportu. Wyniki dotyczące populacji w I linii leczenia, które przedstawiono w raporcie HTA, zamieszczono na rysunku 4. oraz w tabeli 3. we wspomnianym posterze.</p>
Rozdział 4.1.3.2. str. 34 / Rozdział 8. Str. 67	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p>Populacja pacjentów z badania <i>BOLERO-2</i> różni się od populacji z programu lekowego (patrz uwagi do programu lekowego rozdział 8).</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedz:</p> <p>W badaniu <i>BOLERO-2</i> uczestniczyli również chorzy z przerzutami do płuc czy wątroby, jednakże kryteria włączenia precyzowały, że chorzy ci musieli spełniać jednocześnie następujące warunki: prawidłowe funkcje wątroby definiowane przez stężenie ALAT oraz AspAT nieprzekraczające 2,5-krotnie GGN (5-krotnie w przypadku obecności przerzutów do wątroby) oraz stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie GGN (lub 3-krotnie w przypadku chorych z zespołem Gilberta); prawidłowe funkcje nerek (stężenie kreatyniny nie przekraczające 1,5-krotnie GGN) czy też brak istotnej objawowej niewydolności oddechowej. Dlatego też można przypuszczać, iż chorych tych nie można klasyfikować jako chorych z objawowymi przerzutami do narządów mięsaszowych, co jest spójne z kryteriami wykluczenia z programu lekowego, a jednocześnie zgodne z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego.</p>

	<p>Kryterium dotyczące braku wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (punkt 2) jest uzupełnione w postaci punktu 5., tj. udokumentowany nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego z zastosowaniem leku z grupy niesteroidowych inhibitorów aromatazy (NSAI). Co łącznie oznacza, że u chorych nie zastosowano uprzednio terapii celowanej lub chemioterapii, w rozumieniu leczenia choroby w stadium zaawansowanym, natomiast zastosowano terapię uzupełniającą NSAI po leczeniu operacyjnym.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. str. 33 / Rozdział 4.2.1 str.34 Rozdział 4.3. str. 42 Rozdział 12 str. 73</p>	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p>Brak badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem.</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedź:</p> <p>W analizowanych badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (PFS), który jest złożonym punktem końcowym, zdefiniowanym przez FDA jako czas od randomizacji do: zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub progresji choroby. PFS zawiera zgon w swojej definicji i tym różni się od innych tego typu punktów np. TTP (<i>time to progression</i>), DFS (<i>disease free survival</i>). PFS jest punktem końcowym niezaburzonym przez dalsze leczenie (po progresji) i jest punktem końcowym, który można ocenić w krótszym czasie w toku trwania badania klinicznego. Na podstawie badania BOLERO-2 (publikacja Beck 2014) wykazano istotną statystycznie przewagę EVE+EXE w populacji docelowej, w odniesieniu do PFS względem EXE w monoterapii, w czasie 18-miesięcznego okresu obserwacji, zarówno w ocenie lokalnej badaczy (11,50 vs. 4,07 m cy), jak i w dodatkowej ocenie wykonanej w niezależnym laboratorium (15,24 vs. 4,21 m cy). Powyższe wyniki wskazują na prawie trzykrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (w ocenie lokalnej) i ponad 3,5-krotne wydłużenie czasu do progresji choroby (w ocenie centralnej).</p>
<p>Rozdział 5.3., Tabela 29., str. 51</p>	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p>W sytuacji braku opublikowanych wyników dotyczących przeżycia – OS w populacji docelowej, tj. I linii leczenia, u chorych, u których stwierdzono nawrót po stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy w ramach terapii uzupełniającej, braku istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym w populacji ogólnej (niezależnie od linii leczenia) oraz zastrzeżeń związanych z przyjętą metodologią modelowania OS przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego jest obarczone zbyt dużą niepewnością.</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedź:</p> <p>Wnioskowane wskazanie dotyczy problemu nowotworowego. W przypadku chorób nowotworowych wybranie horyzontu innego niż dożywotni, nawet w przypadku braku opublikowanych wyników dotyczących przeżycia całkowitego w populacji docelowej byłoby niewłaściwe, ponieważ charakter choroby jest progresywny i prowadzi ona do zgonu chorego. Zgodnie z Wytycznymi AOTM z 2009 roku horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego a w przypadku nieprzyjęcia takiego horyzontu, należy podać uzasadnienie.</p>

Rozdział 5.3.2., str. 53	<p style="text-align: center;">Uwaga:</p> <p>Analizując wykres krzywych Kaplana-Meiera dla OS z publikacji Piccart 2014, należy zwrócić uwagę, że krzywe dla EXE+EVE i EXE krzyżują się mniej więcej w 43 miesiącu i zmieniają swój bieg kontynuując trend do końca okresu obserwacji, według analityków AOTMiT fakt przecięcia się krzywych OS podważa założenie o proporcjonalności hazardów i przyjętą przez wnioskodawcę metodologię obliczania prawdopodobieństwa zgonu.</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedź:</p> <p>W modelowaniu OS dla populacji docelowej punkt wyjściowy stanowiła analiza PFS dla populacji docelowej (nie analiza OS dla pełnej populacji) i to właśnie ta analiza stanowi podstawę do przyjmowania odpowiednich założeń. Zastosowana metoda znajduje uzasadnienie w literaturze naukowej.</p> <p>Uznano, że OS dla populacji pełnej nie może stanowić punktu wyjściowego do przyjmowania założeń na potrzeby modelowania populacji docelowej ponieważ krzywe OS z publikacji Piccart 2014 dotyczą kobiet chorych na raka piersi niezależnie od linii leczenia. Krzywe do których odnosi się Agencja mogą przecinać, się ze względu na chorych w drugiej linii leczenia, którzy są w gorszym stanie ze względu na progresywny charakter choroby. Ponadto na OS prezentowany w badaniu miały wpływ kolejne linie leczenia, które mogły dodatkowo zaburzyć ocenę przeżycia i kształt krzywych. Należy podkreślić, że kolejne linie leczenia zależą w znacznej mierze od odpowiedzi na leczenie w pierwszej linii. Jak wskazali eksperci u chorych z progresją w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia kolejne linie będą inne niż u chorych z progresją po 6 miesiącach. Fakt ten został odzwierciedlony w strukturze modelu. Lek Afinitor® wydłuża PFS tym samym zwiększa też odsetek chorych kwalifikujących się do skutecznego leczenia w kolejnych liniach. Wnioskowane wskazanie obejmuje populację wyłącznie w pierwszej linii leczenia, w której przeżycie całkowite może być inne. Analizę przeżycia wykonano przy założeniu proporcjonalnego hazardu. Należy przede wszystkim zwrócić uwagę na kształt krzywych czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) z publikacji Beck 2014.</p>



Kształt tych krzywych wskazuje na proporcjonalność hazardu dla PFS w populacji docelowej (względna przewaga technologii wnioskowanej nad grupą kontrolną zwiększa się w całym okresie obserwacji). W wykonanym przeglądzie badań do oceny związku OS i PFS większość odnalezionych publikacji potwierdza istnienie statystycznie istotnej korelacji pomiędzy PFS i OS. W związku z tym założenie o proporcjonalności hazardu dla przeżycia całkowitego (modelowanego na podstawie PFS) jest uzasadnione.

Uwaga:

W ramach analizy konwergencji należałoby się odnieść do założeń analizy ekonomicznej dla preparatu Afinitor ocenianej przez NICE (NICE 2013 TA295) oraz ocenianej przez AOTM w 2013 (AWA nr AOTM-OT-4351-9/2013).

Odpowiedź:

Kluczowe założenia modelu Wnioskodawcy są zbieżne z modelami ocenianymi przez NICE i AOTM. Ponadto należy podkreślić, że w przypadku modelowania Wnioskodawcy podobnie jak w porównywanych modelach przyjęto dożywni horyzont czasowy (odpowiednio wynoszący 10 lat w modelu ocenianym przez NICE oraz 20 lat w modelu ocenianym przez AOTM). W poniższej tabeli przedstawiono porównanie median OS (w miesiącach) w modelu ekonomicznym oraz pozostałych analizach wskazanych przez AOTMiT.

Ramię	NICE 2013 (TA295)	Afinitor 2013	Oceniany model
EVE+EXE	45,8	37,6	Ok. 42-43
EXE	28,9	27,7	Ok. 27-28

Analiza konwergencji potwierdza poprawność struktury modelu wnioskodawcy oraz zasadność modelowania w dożywnim horyzontie czasowym.

Rozdział
6.3.,
Tabela

Uwaga:

Oszacowanie Wnioskodawcy jest zgodne ze wskazaną przez Konsultanta

38., str 61	<p>Krajowego liczebnością pacjentów kwalifikujących się do stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem (ok. 300 pacjentów). Jednakże przekazane przez NFZ dane wskazują na większą wartość corocznej zachorowalności na raka piersi niż wynikałoby to z raportu KRN.</p> <p style="text-align: center;">Odpowiedź:</p> <p>Wnioskodawca przygotowując dokumentację HTA nie dysponował danymi NFZ, wykorzystał natomiast najlepsze dostępne dane z raportów KRN, które należy uznać za wiarygodne. Potwierdzają to szacunki Konsultanta Krajowego.</p>
----------------	---

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

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.

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

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.)

--	--

* 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.