

**Formularz zgłaszania uwag
do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz Wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.40.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”

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. Karolkowa 30, 01-207 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:

Wiktor Janicki, Członek Zarządu Roche Polska Sp. z o.o.

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: OT.4331.40.2018

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

.....
.....
.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

.....
.....
Jestem świadoma/y 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

.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.6, str. 24, Rozdział 4.1.4, str. 33, Rozdział 6.2, str. 77, 78, Rozdział 11, str. 92-93, Rozdział 12, str. 99, Rozdział 13, str. 100</p>	<p>„Ponadto, wg analityków Agencji, zasadnym byłoby dokonanie porównania T-DM1 z komparatorem w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.”</p> <p>Powyższy komentarz Analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dalej: „AOTMiT”) pojawia się kilkakrotnie w treści Analizy weryfikacyjnej AOTMiT (dalej: „AWA”) i sugeruje brak w analizach Wnioskodawcy oceny terapii T-DM1 (lek Kadcyła) w podgrupie chorych z rakiem piersi, którzy mogliby ją otrzymywać już na etapie 1. linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej. Jednakże Wnioskodawca nie może zgodzić się z taką interpretacją, gdyż dobór komparatorów dla wnioskowanej interwencji został szczegółowo przeanalizowany w ramach analizy problemu decyzyjnego (<i>APD Kadcyła 2017</i>) i nie ulega wątpliwości, że terapia lapatynib+kapecytabina stanowi jedyny właściwy komparator dla zastosowania produktu Kadcyła w warunkach polskiej praktyki klinicznej, w zakresie całej wnioskowanej populacji zgodnej z badaniem EMILIA (<i>Verma 2012</i>), a więc również w odniesieniu do podgrupy pacjentów z szybkim nawrotem choroby (16% chorych w badaniu EMILIA), którzy mogliby otrzymać terapię T-DM1 de facto już w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. W związku z tym przedstawiona w analizach Wnioskodawcy ocena terapii T-DM1 w oparciu o wyniki badania EMILIA, odnosi się zarówno do populacji otrzymującej 2., jak i 1. linię leczenia.</p> <p>Stosowanie lapatynibu w populacji 1. linii leczenia choroby zaawansowanej wynika w szczególności z:</p> <ol style="list-style-type: none"> krajowych (<i>PUO 2014</i>) i zagranicznych (<i>ESO-ESMO 2016, ASCO 2014, NCCN 2017 i AGO 2017</i>) wytycznych postępowania klinicznego w raku piersi, które wskazują na konieczność kontynuacji blokowania szlaku sygnałowego HER-2 w poszczególnych liniach leczenia, co w polskich warunkach oznacza zastosowanie lapatynibu po uprzednim zastosowaniu trastuzumabu; zapisów obecnie funkcjonującego programu leczenia raka piersi (B.9.), które umożliwiają zastosowanie lapatynibu pod warunkiem wystąpienia udokumentowanej progresji po uprzednim leczeniu trastuzumabem, nie ograniczając jego użycia tylko do choroby zaawansowanej. Tym samym istnieje możliwość podania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną (dalej również jako: „LAP + KAP”) również chorym, które otrzymały trastuzumab pooperacyjnie w ramach leczenia uzupełniającego (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r., Dz. Urz. MZ poz. 123), co oznacza, że zastosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną jest możliwe zarówno w 1., jak i 2. linii leczenia zaawansowanego raka piersi; opinii ekspertów klinicznych w zakresie istniejącej praktyki klinicznej, którzy w ramach procesu oceny innych technologii lekowych, mających zastosowanie w leczeniu raka piersi (np. pertuzumab) wyrazili opinię, że w 1. linii leczenia choroby zaawansowanej stosowany jest m.in. lapatynib z kapecytabiną (Zlecenia MZ o numerach: 334/2013 – AWA str. 34 i 147/2015 – AWA

str. 23);

- d. **danych z ośrodków realizujących program lekowy B.9.**, które potwierdzają zastosowanie lapatynibu w 1. linii leczenia. Dane te zostały zweryfikowane i zaakceptowane przez AOTMiT w ramach procesu oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu do leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi (Zlecenie MZ o numerze: 089/2017);
- e. **wyników przeprowadzonej przez AOTMiT weryfikacji oraz ewaluacji analiz HTA załączonych do wniosku o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka piersi** (Zlecenie MZ o numerze: 334/2013, AWA o numerze: AOTM-DS-4351-8/2013, str. 66), zgodnie z którymi uznano za zasadne przyjęcie w 1. linii leczenia komparatora w postaci lapatynibu z kapecytabiną;
- f. **treści pozytywnej opinii AOTMiT dotyczącej zastosowania leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rozsiany rak piersi HER2+ (szersza populacja obejmująca rozważaną podgrupę z szybkim nawrotem po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej** (Zlecenie MZ o numerze: 164/2017, Opinia AOTMiT numer 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.), w której, w części dotyczącej oceny konkurencyjności cenowej wskazano, że lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną jest jednym z komparatorów dla terapii T-DM1, natomiast w części dotyczącej oceny wpływu na system ochrony zdrowia ww. terapia skojarzona została uznana za jedyny zasadny komparator do porównania dla leku Kadcyła;
- g. **konstrukcji badania klinicznego EMILIA, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Kadcyła, w którym terapia lapatynib+kapecytabina została wybrana jako jedyny komparator reprezentatywny dla całej rozważanej populacji.** W opinii autorów publikacji (*Verma 2012*) terapia skojarzona LAP + KAP wydłuża czas do progresji choroby u chorych otrzymujących wcześniej m.in. trastuzumab i stanowi uznany standard postępowania u tych chorych. Należy przy tym podkreślić, iż badanie EMILIA było badaniem prowadzonym w wielu ośrodkach (213), w tym także polskich.

Już na etapie analizy problemu decyzyjnego wzięto pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne (*PUO 2014, ESO-ESMO 2016, ASCO 2014, NCCN 2017 i AGO 2017*) m.in. pod kątem zaleceń dotyczących leczenia populacji określonej we wniosku refundacyjnym dla leku Kadcyła. Wszystkie wytyczne jednoznacznie wskazują na konieczność **kontynuacji blokowania szlaku sygnałowego HER2 w poszczególnych liniach leczenia chorych z rakiem piersi**. W warunkach polskich, w ramach realizowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (B.9.) refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby, po uprzednim leczeniu trastuzumabem, **objęty jest wyłącznie schemat uwzględniający skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną**. Jest to więc **jedyna refundowana opcja terapeutyczna**, umożliwiająca kontynuację blokady szlaku sygnalizacyjnego HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Z tego względu, w obecnym programie lekowym, chore z szybkim nawrotem raka piersi po leczeniu trastuzumabem na wcześniejszym etapie choroby z konieczności również otrzymują skojarzoną terapię LAP+KAP, gdyż z wytycznych klinicznych jasno wynika, że **przerwanie blokady szlaku sygnalizacyjnego HER2**

(i wdrożenie niespecyficznego chemioterapii) byłoby błędem w sztuce lekarskiej.

Analizy AOTMiT sugerują, że w przypadku podgrupy chorych leczonych trastuzumabem we wcześniejszym stadium raka piersi, nie jest możliwe zastosowanie terapii lapatynib+kapecytabina w 1. linii leczenia choroby zaawansowanej. Zgodnie z komentarzem Analityka AOTMiT (str. 24) na podstawie zapisów rejestracyjnych lapatynib może być stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, które musi zawierać antracykliny i taksany oraz po leczeniu trastuzumabem raka piersi z przerzutami (zgodnie z treścią charakterystyki produktu leczniczego Tyverb), tj. w 2. linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Jednakże rozważając stosowane w polskich warunkach technologie alternatywne dla leku Kadcyła wzięto pod uwagę **rzeczywistą praktykę kliniczną objętą finansowaniem ze środków publicznych w Polsce, definiowaną w oparciu o obowiązujący opis programu lekowego leczenia raka piersi (B.9.), który w zakresie wskazań refundacyjnych zastosowania LAP + KAP wykracza poza wskazania rejestracyjne („off label”)**. Wybór terapii skojarzonej LAP + KAP jest zatem zgodny z ustawą refundacyjną oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, gdzie wymagane jest porównanie wnioskowanej technologii z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a ponadto jest to podejście zgodne z Wytycznymi oceny technologii medycznych, które w rozdziale 2.4 wskazują, że: „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna (...)”. Zatem zapisy realizowanego programu lekowego leczenia raka piersi (B.9.) odzwierciedlają istniejącą potrzebę terapeutyczną w tej grupie chorych, co zostało usankcjonowane przez Ministra Zdrowia odpowiednimi zapisami programu lekowego przy wsparciu ekspertów klinicznych.

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Kadcyła obowiązujące kryteria włączenia do programu lekowego raka piersi w zakresie dotyczącym stosowania lapatynibu obejmowały m.in.:

- histologiczne **rozpoznanie raka piersi z przerzutami** (IV stopień) – (dla trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną);
- **udokumentowana progresja po poprzednim leczeniu trastuzumabem** jest kryterium włączenia do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną,

i w nowej wersji programu leczenia raka piersi, obowiązującej od listopada 2018 r., kryteria te pozostały niezmienione. Zapisy programu jednoznacznie wskazują, że pacjenci mogą otrzymać schemat lapatynib+kapecytabina pod warunkiem niepowodzenia wcześniejszego leczenia trastuzumabem, jednakże nie precyzują na jakim etapie leczenia miałby on być zastosowany. Oznacza to, że program lekowy dopuszcza możliwość włączenia terapii z udziałem lapatynibu w szczególności u chorych, u których wystąpiła wznova po leczeniu uzupełniającym z udziałem trastuzumabu. U tych pacjentek **będzie to oznaczało zastosowanie lapatynibu w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej**. Takie zastosowanie lapatynibu dotyczy też wspomnianej niewielkiej podgrupy pacjentów (16% populacji badania EMILIA), kwalifikujących się do leczenia T-DM1. Kluczowym elementem definiującym tę podgrupę jest wystąpienie tzw. „**szybkiego nawrotu**” choroby, czyli **nawrotu objawów jeszcze w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia**. Z punktu widzenia postępowania klinicznego, ze względu na szybko postępujący przebieg raka piersi u tych pacjentów, są oni traktowani tak samo jak pacjenci z chorobą

zaawansowaną. Wynika to z faktu, że pojawienie się u nich przerzutów jest zazwyczaj kwestią bardzo krótkiego czasu i nie jest uzasadnione zwlekanie z wdrożeniem **skutecznego leczenia**, które zastosowane odpowiednio szybko, może jeszcze istotnie poprawić rokowania u takiego chorego. **Zatem należy wnioskować, iż obecny kształt programu lekowego w istocie odzwierciedla potrzeby kliniczne wskazywane przez wytyczne i ekspertów klinicznych.**

W tym miejscu należy również podkreślić, iż kwestia stosowania schematu LAP+KAP w 1. linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem piersi była już wcześniej rozważana przez AOTMiT – w ramach zlecenia Ministra Zdrowia o numerze: 334/2013 dotyczącego oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab). Wniosek ten dotyczył stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w populacji chorych na nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, ze wznową miejscową) lub uogólnionego raka piersi, u których występuje nadekspresja receptorowego białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 oraz u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego – chemioterapii z powodu uogólnionego raka piersi. Na potrzeby tego wniosku wykonano badanie ankietowe z udziałem 5 ekspertów klinicznych, z którego wynika, że średnio 53% chorych na raka piersi HER2(+) z przerzutami, u których wcześniej zastosowano terapię adjuwantową trastuzumabem otrzymuje lapatynib w programie lekowym. **Z tego względu schemat LAP+KAP został uznany jako jeden z komparatorów dla pertuzumabu w 1. linii leczenia mBC, co zostało zaakceptowane przez Analityków AOTMiT w przygotowanej analizie weryfikacyjnej (AWA, str. 66).**

Eksperti kliniczni również potwierdzają, że w polskiej praktyce klinicznej, w ramach 1. linii leczenia choroby zaawansowanej jest stosowana terapia LAP+KAP, warunkowana wcześniejszym leczeniem trastuzumabem. W niniejszej analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Kadcyła (AWA, str. 24) przytoczona jest opinia dr n. med. Joanny Streb, która stwierdza, że: **„aktualnie stosowaną terapią jest: w I i II linii leczenia zaawansowanego raka piersi lapatynib + kapecytabina (odpowiednio po 90% stosujących)”**.

Ponadto w ramach procesu oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) AOTMiT uzyskał opinię **Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dla województwa podlaskiego – prof. Marka Wojtukiewicza**, w której wskazuje on **schemat LAP + KAP jako terapię skojarzoną stosowaną w 1. linii leczenia zaawansowanego raka piersi** (AWA o numerze: AOTM-DS-4351-8/2013, str. 35). Co więcej, w opinii prof. Wojtukiewicza, u niektórych pacjentów stosowana jest także sama chemioterapia, ale jest to w jego opinii postępowanie niezalecane i dotyczy wyjątkowych sytuacji klinicznych. **Opinia Konsultanta Wojewódzkiego wyklucza zatem standardową chemioterapię jako właściwy komparator dla terapii T-DM1.**

W ramach kolejnego procesu oceny leku Perjeta (pertuzumab) przez AOTMiT (Zlecenie MZ o numerze: 147/2015, AWA o numerze AOTMiT-OT-4351-51/2015) jeden z ekspertów (nazwisko zaczerpnięte w AWA) wymienił terapię lapatynib+kapecytabina jako opcję terapeutyczną stosowaną w ramach 1. linii leczenia zaawansowanego raka piersi, wskazując także samą chemioterapię jako opcję przeznaczoną do zastosowania wyłącznie u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania trastuzumabu, których należy uznać za niekwalifikujących się również do terapii T-DM1 (AWA o numerze: AOTMiT-OT-4351-51/2015, str. 23).

Z przytoczonych opinii ekspertów jednoznacznie wynika, że terapia LAP + KAP jest rutynowo stosowana zarówno w 1., jak i 2. linii leczenia

zaawansowanego raka piersi, co w opinii Wnioskodawcy **potwierdza zasadność wyboru komparatora w analizach HTA załączonych do wniosku refundacyjnego dla leku Kadcyła.**

Potwierdzeniem, że lapatynib w terapii skojarzonej z kapecytabiną jest faktycznie stosowany w 1. linii leczenia zaawansowanego raka piersi, są także dane pochodzące bezpośrednio z polskich ośrodków, w których realizowany jest program leczenia raka piersi (B.9.). W analizach HTA załączonych do wniosków o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) i zweryfikowanych pozytywnie przez AOTMiT wykorzystano dane pochodzące z polskich ośrodków: Koziarkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012, materiały nieopublikowane – udostępnione bezpośrednio przez autora. **Baza ta zawiera liczne rekordy pacjentów (nie przeprowadzono dokładnego oszacowania liczby tych chorych), którzy otrzymywali lapatynib w 1. linii leczenia systemowego wprost po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym trastuzumabem. Dane te jasno dowodzą, że taka sekwencja terapii jest standardową praktyką kliniczną.** Powyższe wnioskowanie nie budziło wątpliwości Analityków AOTMiT, **którzy już 2-krotnie** – na etapie oceny wniosków refundacyjnych dla leku Perjeta – weryfikowali ww. dane (Zlecenie MZ o numerze: 334/2013, AWA o numerze: AOTM-DS-4351-8/2013 oraz Zlecenie MZ o numerze: 147/2015, AWA o numerze: AOTMIT-OT-4351-51/2015).

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na jeszcze jedno źródło danych, które zostało wykorzystane w analizach HTA załączonych do wniosku o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu przedoperacyjnego leczenia raka piersi (Zlecenie MZ o numerze: 089/2017, AWA o numerze: OT.4351.27.2017). Na potrzeby tego wniosku, dane dotyczące m.in. udziałów chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zaczerpnięto z wyników badania przeprowadzonego przez Wnioskodawcę, mającego na celu analizę procesu diagnostyczno-terapeutycznego chorych na HER2-dodatniego raka piersi przed rozpoczęciem terapii antyHER2 w Polsce. To opracowanie zawiera bardziej aktualne dane niż wspomniana wyżej baza danych NFZ w okresie 2009-2012, również jednak potwierdza powyższe wnioskowanie – **w polskich ośrodkach rutynową praktyką jest stosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych po niepowodzeniu terapii adjuwantowej trastuzumabem, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.** Przykładowo z danych przekazanych przez dr Bogumiłę Czartoryską-Arłukowicz wynika, że w latach 2012-2014 w Białostockim Centrum Onkologii 23 pacjentki leczono lapatynibem z kapecytabiną, a dla 4 z nich była to terapia 1. linii po wcześniejszym zastosowaniu trastuzumabu jako leczenia adjuwantowego. Podobne dane uzyskano od dr Joanny Streb ze Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, gdzie w latach 2013-2014 w grupie 13 chorych leczonych lapatynibem, u 7 pacjentek zastosowano go jako terapię 1. Linii po niepowodzeniu adjuwantowej terapii trastuzumabem. Powyższe źródło danych również było zweryfikowane przez AOTMiT (Zlecenie MZ o numerze: 089/2017, AWA o numerze: OT.4351.27.2017), a jego wykorzystanie m.in. w oszacowaniach analizy wpływu na budżet zostało przez Analityków AOTMiT zaakceptowane. **W tej sytuacji wydaje się ono właściwe do wnioskowania również o rzeczywistej praktyce klinicznej w odniesieniu do terapii skojarzonej LAP + KAP.**

Ponadto lek Kadcyła także był już oceniany przez AOTMiT – w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD-10 C50.9) (Zlecenie MZ o numerze: 164/2017, Opinia

	<p>AOTMiT numer 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.). AOTMiT wyraziła pozytywną opinię co do zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyła. W uzasadnieniu opinii AOTMiT, w oparciu o opinię eksperta klinicznego, wymienione zostały liczne alternatywne technologie medyczne (chemioterapia), w tym z odniesieniem do wytycznych klinicznych także schemat obejmujący zastosowanie lapatynibu z kapecytabiną. W części dotyczącej oceny konkurencyjności cenowej wskazano, że lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną jest jednym z komparatorów dla terapii T-DM1, natomiast w części dotyczącej oceny wpływu na system ochrony zdrowia został uznany za jedyny zasadny komparator do porównania dla leku Kadcyła.</p> <p>Reasumując, przedstawione argumenty obejmujące: wytyczne kliniczne, refundowaną praktykę kliniczną w Polsce oraz opinie ekspertów klinicznych, jak i samej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji jednoznacznie wskazują, że terapia lapatynib + kapecytabina jest rutynową opcją leczenia zaawansowanego raka piersi w 1. linii leczenia u chorych, które przebyły leczenie uzupełniające trastuzumabem i stanowi jedyny właściwy komparator do porównania dla leku Kadcyła. W związku z powyższym wyniki analiz Wnioskodawcy odnoszą się również do populacji chorych stosujących terapię T-DM1 również w 1. linii leczenia choroby zaawansowanej.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, str. 65- 66, Rozdział 6.2.1, str. 79</p>	<p><i>„Wątpliwości dla porównania ze schematem Lap+Kap może budzić przyjęcie w modelu jednakowych kosztów po progresji choroby w porównywanych ramionach leczenia. (...) Tym samym nieuwzględnienie w modelu kosztów terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentów leczonych preparatem Kadcyła (u pacjentów nieleczonych uprzednio lapatynibem) prowadzi do niedoszacowania kosztów w modelu i zmniejszenia oszacowanej wartości ICUR”.</i></p> <p>Wnioskodawca nie zgadza się ze stwierdzeniem, że oszacowana wartość ICUR została zmniejszona przez nieuwzględnienie kosztów stosowania lapatynibu w kolejnych liniach leczenia. Istotnie, w badaniu EMILIA około 50% pacjentek przypisanych pierwotnie do grupy trastuzumabu emtanzyny otrzymało po progresji choroby schemat LAP + KAP. Z drugiej strony należy jednak zauważyć, że również w ramieniu komparatora u większości pacjentek w badaniu EMILIA kontynuowano blokadę szlaku sygnalizacyjnego HER2 po zakończeniu terapii LAP + KAP. Najczęściej stosowanymi substancjami czynnymi w dalszej linii leczenia anty-HER2 po LAP + KAP były: trastuzumab (235 pacjentki, 47%), ponownie lapatynib (82 pacjentki, 17%) i kapecytabina (53 pacjentki, 11%) oraz pertuzumab (12 pacjentek, 2%). Ogółem dalsze leczenie anty-HER2 (jedno- lub wielolekowe) otrzymał porównywalny odsetek pacjentek w obu ramionach badania (61% po T-DM1 vs 52% po LAP + KAP). Warto przy tym zaznaczyć, że powyższe odsetki nie obejmują dopuszczonego w protokole stosowania T-DM1 po LAP + KAP w ramach cross-over.</p> <p>W modelu ekonomicznym nie naliczono kosztów dalszego leczenia anty-HER2 po uprzednim zastosowaniu LAP + KAP, gdyż – zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.9. – takie postępowanie nie jest refundowane w warunkach polskich.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że kontynuacja blokady szlaku sygnalizacyjnego HER2 jest postępowaniem potencjalnie wydłużającym życie pacjentek z mBC, uwzględnienie w modelu krzywych przeżycia z badania EMILIA wraz z jednoczesnym naliczeniem kosztu dalszej terapii anty-HER2 wyłącznie</p>

	<p>w ramieniu ocenianej interwencji byłoby nieprawidłowe, gdyż zwiększałoby całkowity koszt leczenia w grupie T-DM1 bez jednoczesnego uwzględnienia dodatkowego efektu zdrowotnego, wynikającego z częstszego stosowania bardziej skutecznej terapii po progresji choroby w ramieniu komparatora. Z uwagi na brak możliwości prostego skorygowania OS o dalsze leczenie anty-HER2, w analizie przyjęto – jako kompromis pomiędzy porównywalną strukturą dalszego leczenia w badaniu EMILIA oraz polskimi warunkami refundacyjnymi – taki sam koszt cyklu dalszego leczenia w obu ramionach. Podejście to, choć nie uwzględnia kosztów zastosowania LAP + KAP po T-DM1, nie jest obciążone wspomnianym zaburzeniem wyników przeżycia całkowitego.</p> <p>Z tego względu należy uznać, że nieuwzględnianie kosztów lapatynibu w ramieniu T-DM1 w analizach jest zasadne i dzięki temu zawyżona skuteczność w ramieniu komparatora mogła zostać przynajmniej częściowo zniwelowana. Z drugiej strony należy podkreślić, że próbując takie koszty jednak uwzględnić, pojawiłyby się trudności z oceną odsetka chorych, które otrzymałyby LAP+KAP po terapii T-DM1 w warunkach polskich (obecne zapisy programu rzeczywiście dopuszczają taką sekwencję leczenia), a także jaka byłaby jego długość. Zatem przyjęcie takiego podejścia wprowadzałoby do obliczeń dodatkowe parametry obarczone dużą niepewnością. Dlatego też podejście przyjęte w analizach Wnioskodawcy wydaje się być wariantem pozwalającym, w sytuacji rozważanych niespójności między dowodami klinicznymi a polską praktyką kliniczną, uzyskać wyniki o najwyższej możliwej wiarygodności.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, str. 66</p>	<p><i>„W modelu dla porównania z CTH z wyboru lekarza uwzględniono koszty chemioterapii na podstawie polskich wytycznych PTOK 2014 – chemioterapii skojarzonej oraz chemioterapii stosowanej w monoterapii, co jest niezgodne z badaniem TH3RESA, w którym pacjenci mogli otrzymywać wyłącznie chemioterapię stosowaną w monoterapii. Takie postępowanie może prowadzić do niedoszacowania kosztów terapii CTH.”</i></p> <p>Wnioskodawca zgadza się z AOTMiT, że istnieje pewna rozbieżność między badaniem TH3RESA a polską praktyką kliniczną, zgodnie z którą na etapie rozważanego etapu leczenia zaawansowanego raka piersi stosowane są także schematy wielolekowe. Jednakże w adaptacji modelu ekonomicznego do polskich warunków starano się jak najdokładniej uwzględnić stosowane w praktyce klinicznej schematy chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi i w tym celu w analizach wykorzystano dane rzeczywiste z polskich ośrodków. Zrozumiała jest obawa Analityków AOTMiT, że oszacowanie średniego kosztu komparatora (chemioterapii standardowej) na podstawie schematów obejmujących monoterapie oraz terapii skojarzone mogłoby go zwiększać w porównaniu do oszacowań uwzględniających wyłącznie monoterapie, co mogłoby teoretycznie skutkować zaniżeniem wartości wskaźnika ICUR. Jednakże średni koszt monoterapii 2. linii wymienionych w PUO (winorelbina iv, winorelbina p.o., kapecytabina) paradoksalnie jest wyższy, niż uśredniony koszt chemioterapii jedno- lub wielolekowej (881 zł vs 507 zł/ cykl), co wynika z wysokiego kosztu winorelbiny p.o. Co istotne, winorelbina była też najczęściej stosowaną CTH z wyboru lekarza w TH3RESA. Zgodnie z oczekiwaniami koszt chemioterapii w obu wariantach jest jednak znacznie niższy od kosztu terapii T-DM1. W związku z powyższym, oszacowany w analizach Wnioskodawcy średni koszt chemioterapii standardowej, jest nie tylko nieznacznie różny od sugerowanego przez AOTMiT kosztu uwzględniającego wyłącznie</p>

	monoterapie, ale wręcz stanowi podejście konserwatywne , gdyż zaniża koszt tego komparatora. Niemniej jednak, zmiana sposobu obliczania średniego kosztu chemioterapii nie wpływa zauważalnie na wynik analizy .
--	--

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

2. 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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer*	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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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