

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.70.2019
<b>Tytuł:</b>	Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50)

*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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

***W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).***

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Krzysztof Adamcewicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50).

<sup>1</sup> 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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

---

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

*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**

.....

**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**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
<p>Rozdział 3.6., str. 31</p> <p>Rozdział 4.1.1., str. 33</p> <p>Rozdział 5.3, str. 60</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Komparatorem głównym dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii), co jest prawidłowym wyborem. Włączone do analiz dowody odnoszą się jednak jedynie do porównania z nab-paklitaksellem stosowanym w skojarzeniu z placebo”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>                      Dobór komparatorów na potrzeby oceny terapii atezolizumab + nab-paklitaksel w leczeniu chorych na trójujemnego raka piersi oparto na wytycznych klinicznych - polskich (PTOK) oraz światowych. Okazuje się, że optymalne postępowanie u tych chorych wciąż nie jest określone i w odnalezionych wytycznych widoczny jest brak spójności w zakresie rekomendowanych terapii, a często brak jest szczegółowego odniesienia się do populacji TNBC, a jedynie do znacznie szerszej grupy nowotworów HER2-ujemnych. Ostatecznie uznano, że spośród dostępnych, aktualnych wytycznych klinicznych za podstawę wyboru komparatora w warunkach polskich należy uznać w pierwszym rzędzie wytyczne polskie (PTOK 2020) i międzynarodowe – europejskie (ESMO 2021 i ESO-ESMO 2020), które, na tle innych opracowań, dość szczegółowo odnoszą się do rozważanej populacji. Mając na uwadze obecną sytuację refundacyjną w Polsce oraz brak zgodności towarzystw naukowych co do wyboru schematu chemioterapii w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego TNBC, silnie zaznaczoną indywidualizację postępowania w rozpatrywanym wskazaniu, jak również wysoce niesatysfakcjonujące wyniki terapii dostępnymi lekami cytotoksycznymi (bez względu na schemat, o czym świadczyło m.in. częste w wytycznych zalecenie kierowania pacjentek do leczenia w ramach badań klinicznych), zasadne wydaje się zdefiniowanie komparatora dla wnioskowanej terapii jako chemioterapii z zastosowaniem klasycznych leków cytotoksycznych. Ponadto ze względu na zdecydowane wskazanie taksoidów i antracyklin w europejskich wytycznych jako leków pierwszego wyboru (w monoterapii, jako opcji równoważnych) oraz uwzględnienie monoterapii lekami wymienionych grup także w polskich wytycznych, można przyjąć, że <u>chemioterapia ta będzie obejmowała monoterapie przede wszystkim z zastosowaniem taksoidów lub antracyklin.</u> Niemniej wśród komparatorów można również wskazać inne schematy monochemioterapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, zalecane w polskich wytycznych PTOK, jak również stosowane w Polsce schematy wielolekowe. Jednak badając możliwości wykonania porównania pośredniego skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel z innymi schematami</p>

chemioterapii stwierdzono, że jest ono nie możliwe do wiarygodnego wykonania. Podobne stanowisko przedstawiła także brytyjska agencja NICE (TA639), stwierdzając że porównanie z nab-paklitakselem jest wystarczające i reprezentujące porównanie z innymi chemioterapiami.

Zatem biorąc pod uwagę **brak możliwości jednoznacznego określenia optymalnego schematu leczenia** pierwszej linii w TNBC i **brak możliwości wykonania poprawnego porównania pośredniego** z innymi terapiami (chemioterapią) uznano, że **dostępność wiarygodnego bania *head-to-head* z nab-paklitakselem (*Impassion130*)** uzasadnia ograniczenie porównania się w zakresie oceny klinicznej w analizie do wyników tego badania, zakładając że ramię komparatora (nab-paklitaksel) w wystarczającym stopniu oddaje możliwości aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

Należy jeszcze raz podkreślić, że, inaczej niż sugeruje Agencja (str. 33 AWA), nab-paklitaksel nie został wskazany jako właściwy komparator dla wnioskowanej interwencji, a jedynie uznano, że **w obliczu ograniczonych dowodów** dla innych schematów leczenia w TNBC, nie jest możliwa wiarygodna ocena pośrednia atezolizumabu i **optymalnym podejściem jest przyjęcie, iż wyniki dla nab-paklitakselu z badania *Impassion130* stanowią obecnie najlepsze przybliżenie skuteczności standardowych terapii** w tej populacji.

Stwierdzenie, iż „*nab-paklitaksel nie może być traktowany jako lek reprezentatywny pod względem skuteczności całej grupy taksanów, z uwagi na inny profil bezpieczeństwa, koszty oraz sugerowaną niższą skuteczność w badaniu Rugo 2015 porównującym m.in. paklitaksel i nab-paklitaksel*”, również wydaje się nie uprawnione. Po pierwsze, w badaniu Rugo 2015 97% pacjentów oprócz głównych ocenianych interwencji, otrzymywało bewacyzumab, co może zaburzać wynik oceny względnej paklitaksel vs nab-paklitaksel. Dalej, tylko około 25% badanej populacji stanowili chorzy z trójjemnym rakiem piersi. Ostatecznie jednak nie wykazano istotności różnic w OS (HR = 1.17; 95% CI, 0.92-1.47; P = 0.20) i PFS (HR = 1.20; 95% CI, 1.00-1.45; p=0.054) między ramionami badania *Rugo 2015*, w których zastosowano taksoidy.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że w analizie klinicznej dla leku Tecentriq przeprowadzono przegląd badań porównujących skuteczność na-paklitakselu i paklitakselu w populacji chorych z TNBC. W jego wyniku odnaleziono 2 publikacje z badania obserwacyjnego (*Luhn 2019*) i badania RWE (*Mahtani 2018*). Obie próby były retrospektywnymi badaniami z grupą kontrolną – w próbie *Luhn 2019* oceniono pacjentki z mTNBC otrzymujące nab-paklitaksel lub paklitaksel w 1 linii leczenia, natomiast w drugim badaniu uwzględniono szerszą populację – chore ogólnie na przerzutowego raka piersi, otrzymujące terapię paklitakselem lub nab-paklitakselem; autorzy wyróżnili podgrupę chorych z mTNBC, otrzymujących leczenie w 1 linii. W przypadku obu zidentyfikowanych badań, nie stwierdzono by nab-paklitaksel różnił się w sposób istotny od paklitakselu w zakresie przeżycia całkowitego czy czasu do konieczności wprowadzenia następnej linii leczenia, a także czasu do przerwania

terapii. Wyniki wskazują więc na możliwość wymiennego stosowania tych dwóch taksoidów w 1 linii leczenia mTNBC, a wybór danego taksoidu może być podyktowany innymi czynnikami niż skuteczność kliniczna.

W badaniu *Luhn 2019* przeprowadzono również dodatkowe analizy w podgrupach, które potwierdzały wynik analizy w całej populacji – wyjątek stanowiła ocena TTNT wśród chorych z okresem bez leczenia (przed wznową) wynoszącym rok lub dłużej (ogółem  $n = 153$ ), gdzie ryzyko konieczności zastosowania kolejnego leczenia było istotnie mniejsze w grupie otrzymującej nab-paklitaksel w porównaniu do paklitakselu, HR = 0,58 95% CI: 0,37; 0,90). Wydaje się, iż wymienione badania są źródłami danych o wyższej wiarygodności w kontekście porównania obu form paklitakselu, niż badanie *Rugo 2015*. Nie jest więc jasne, dlaczego w AWA Analitycy Agencji nie wspominają o wynikach badań *Luhn 2019* oraz *Mahtani 2018* i o wnioskach z nich płynących.

Warto dodać, że w ramach oceny ekonomicznej, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w aż 16 dodatkowych wariantach, w których przyjęto koszty różnych alternatywnych schematów chemioterapii, które mogłyby być teoretycznie zastosowane u chorych z TNBC. Jednakże ze względu na niewielki koszt CTH względem kosztów ocenianej interwencji, wartości ICUR w każdym z rozważanych scenariuszy nie różniły się znacząco od oszacowania podstawowego (zmiana maksymalnie o 5%), co pokazuje, że wybór schematu chemioterapii w analizie podstawowej nie miał istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

W odniesieniu do porównania z pembrolizumabem, który obecnie nie jest refundowany w rozważanym wskazaniu, zauważono że europejskie wytyczne praktyki klinicznej (ESMO) wskazują również, że wśród pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi, obok skojarzenia atezolizumabu z nab-paklitakselem, zasadne jest też stosowanie tego leku w skojarzeniu z chemioterapią. Lek ten we wrześniu 2021 r. został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych z wykazaną ekspresją PD-L1. Ponieważ w populacji chorych z TNBC występuje obecnie silna niezaspokojona potrzeba kliniczna, uznano, że należy oczekiwać w niedalekiej przyszłości podobnego procesu refundacyjnego dla pembrolizumabu w tym wskazaniu.

Przeprowadzone porównanie pośrednie z pembrolizumabem wykazało, że u chorych z trójujemnym rakiem piersi, atezolizumab z nab-paklitakselem jest

[REDAKCE] Zaprezentowane porównanie może nie odpowiadać obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce, jednak uznano, iż będzie

wartościowe w kontekście podejmowania decyzji odnośnie atezolizumabu, który można traktować jako reprezentanta nowej grupy opcji terapeutycznych (immunoterapii) w populacji, która, w odróżnieniu od innych podtypów raka piersi, obecnie pozbawiona jest skutecznego leczenia. Poza tym, ponieważ konstrukcja badania dla pembrolizumabu lepiej oddaje polską praktykę kliniczną, lek ten w rozważanym wskazaniu (przy wykazaniu przewagi nad komparatorem w badaniu *KEYNOTE-355*) wydaje się dobrym wyznacznikiem skuteczności dodania immunoterapii do standardowego leczenia. Zatem jeżeli wyższa skuteczność pembrolizumabu nad standardowym leczeniem została wiarygodnie udowodniona, a jednocześnie występuje brak różnic między atezolizumabem i pembrolizumabem, również atezolizumab z nab-paklitakselem powinien być bardziej skuteczny, niż leczenie standardowe (różne schematy chemioterapii).

Rugo 2015

Rugo, Hope S et al. "Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance)." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 33,21 (2015): 2361-9. doi:10.1200/JCO.2014.59.5298

#### **Komentarz AOTMiT:**

„Dodatkowo trzeba zaznaczyć, że w badaniu *IMpassion131* nie wykazano korzyści z dodania atezolizumabu do refundowanego w Polsce paklitakselu. Nie jest jasne z czego wynika rozbieżność pomiędzy wynikami badań *IMpassion130* i *IMpassion131*.”

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Nie jest jasne, dlaczego Analitycy Agencji odnoszą się do wyników badania *IMpassion131*. Badanie to oceniało podobną populację chorych (TNBC), jednak inną interwencję – atezolizumab z paklitakselem – obecnie niezarejestrowaną do stosowania w rozważanym wskazaniu.

Rozdział  
4.1.1., str.  
33

Rozdział  
5.2.2., str.  
58


Rozdział  
5.3.2., str.  
61

Jednakże po opublikowaniu wyników badania *IMpassion131*, stało się jasne, że założenie to było błędne, gdyż skuteczność schematu atezolizumab + paklitaxel była zupełnie inna (brak różnic), niż skojarzenie atezolizumab + nab-paklitaxel (wykazana przewaga w zakresie PFS oraz częściowo w OS). Z tego względu, w ramach uzupełnienia wniosku refundacyjnego dla leku Tecentriq, analizy zmodyfikowano, dostosowując opis interwencji jako skojarzenie atezolizumabu ściśle z nab-paklitakselem, zgodnie z obecnymi wskazaniami rejestracyjnymi (*ChPL Tecentriq*). Nadal jednak podstawowym źródłem danych dla przedstawionej interwencji jest badanie *IMpassion130*, gdzie wnioskowane skojarzenie było oceniane bezpośrednio z nab-

	<p>paklitakselem, a nie badanie <i>IMpassion131</i>, gdzie z kolei oceniano inny schemat – atezolizumab z paklitakselem. Jakkolwiek, w tym drugim badaniu, komparatorem był paklitaksel, lepiej odpowiadający polskiej praktyce klinicznej, to jednak porównanie go z inną, niż wnioskowana interwencja, nie pozwala na bezpośrednie wykorzystanie jego wyników na potrzeby przedmiotowego wniosku.</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, że skuteczność skojarzenia atezolizumabu z nab-paklitakselem nie może być pomijana czy kwestionowana na podstawie badania dla innego schematu terapeutycznego. Na wynik <i>IMpassion131</i>, badającego schamat atezolizumab+paklitaksel vs placebo+paklitaksel, mogło mieć wpływ wiele czynników, w tym: różnice w projekcie badania (oraz zastosowanie innego schematu chemioterapii w badaniach <i>IMpassion131</i> i <i>IMpassion130</i>), stosowanie kortykosteroidów w stanie wyjściowym/profilaktycznym w badaniu <i>IMpassion131</i> (zastosowanie premedykacji w postaci kortykosteroidów z uwagi na ich działanie mogło mieć hamujący wpływ na skuteczność immunoterapii), potencjalne różnice w wyjściowych cechach klinicznych pacjentów włączonych do badań, różnice między grupami leczenia pod względem charakteru przerzutów (miejsca progresji przerzutów), leczenia po progresji oraz czynników związanych z biologią choroby i heterogenicznością.</p>
<p>Rozdział 4.1.1., str. 33</p> <p>Rozdział 5.3.2., str. 61</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b> <i>„Jednocześnie odnaleziono doniesienia o dobrowolnej decyzji wnioskodawcy o wycofaniu rejestracji leku Tecentriq w USA w ocenianym wskazaniu.”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Wycofanie rejestracji Tecentriq we wskazaniu do leczenia TNBC w USA wynika z przyczyn proceduralnych. Tecentriq został w tym wskazaniu zatwierdzony przez FDA w trybie przyspieszonym (<i>accelerated approval</i>), który stosuje się w przypadku wysokiej potrzeby klinicznej i braku alternatywnych terapii. Ponieważ w międzyczasie standardową rejestrację w tym wskazaniu uzyskał pembrolizumab, zgodnie z obowiązującymi przepisami FDA musiało anulować przyspieszony tryb dostępu dla atezolizumabu. Sytuacja ta nie ma związku z oceną kliniczną leku.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. Str. 38</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b> <i>„W badaniu <i>IMpassion130</i> wśród kryteriów włączenia do badania wymieniono m.in. oczekiwany czas przeżycia wynoszący co najmniej 12 tygodni, podczas gdy proponowany program lekowy nie zawiera takiego ograniczenia; można wnioskować że w badaniu klinicznym brały udział pacjentki lepiej rokujące, u których oczekiwana skuteczność kliniczna ocenianej interwencji jest lepsza (w porównaniu z pacjentkami gorzej rokującymi).”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Mimo, że w programie leczenia rak piersi nie ma mowy wprost o wspomnianym kryterium, wydaje się, iż w praktyce klinicznej chore o</p>



	<p>spodziewanym krótkim przeżyciu nie są brane pod uwagę do zastosowania standardowej chemioterapii, związanej zazwyczaj z istotnymi działaniami niepożądanymi, gdyż bardziej zasadna wydaje się w takich przypadkach opieka hospicyjna oraz samo paliatywne leczenie objawowe (np. przeciwbólowe, itp.).</p>
<p>Rozdział 5.3.1, str. 61</p> <p>Rozdział 5.3.2., str. 61</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Jednocześnie zastrzeżenia budzi przyjęta technika analityczna wnioskodawcy, tj. analiza użyteczności kosztów, wobec braku dowodów na przewagę wnioskowanej terapii nad refundowanymi komparatorami.”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  W obliczu przeprowadzonego w ramach analizy problemu decyzyjnego i analizy klinicznej wnioskowania, i w efekcie założenia, iż nab-paklitaxel wykazuje skuteczność zbliżoną do innych schematów chemioterapii w leczeniu 1 linii trójjemnego raka piersi, interpretacja wyników badania RCT <i>IMpassion130</i> może być tylko jedna – dodanie atezolizumabu do nab-paklitaxelu jest schematem o wyższej skuteczności niż obecnie refundowane leczenie standardowe. W związku z tym, technika analityczna w postaci analizy koszty-użyteczność została uznana za odpowiednią i zastosowana w analizie ekonomicznej dla wnioskowanej interwencji. Analitycy Agencji słusznie zauważają, że wnioskowanie na podstawie badania <i>IMpassion130</i> ma swoje ograniczenia, jednakże obecnie nie ma możliwości przeprowadzenia bardziej wiarygodnej oceny porównawczej z chemioterapią. Stąd też zdecydowano się na przedłożenie w analizach porównania z pembrolizumabem, który w ramach badania <i>KEYNOTE-355</i> oceniano w połączeniu z nab-paklitaxelem, ale także z paklitaxelem oraz gemcytabiną i karboplatiną i porównano z tymi samymi schematami bez immunoterapii. Ponieważ konstrukcja badania dla pembrolizumabu lepiej oddaje polską praktykę kliniczną, lek ten w rozważanym wskazaniu (przy wykazaniu przewagi nad komparatorem w badaniu <i>KEYNOTE-355</i>) wydaje się dobrym wyznacznikiem skuteczności dodania immunoterapii do standardowego leczenia. A w takim razie, brak różnic między pembrolizumabem a atezolizumabem, pozwala przenieść to wnioskowanie na lek Tecentriq. Stąd, jeżeli wyższa skuteczność pembrolizumabu nad standardowym leczeniem została wiarygodnie udowodniona, a jednocześnie brak różnic między atezolizumabem i pembrolizumabem, również atezolizumab z nab-paklitaxelem powinien być bardziej skuteczny, niż leczenie standardowe (różne schematy chemioterapii).</p>
<p>Rozdział 6.1.2., str. 64</p> <p>Rozdział 6.3., str. 66</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Podejście zaproponowane przez wnioskodawcę jest uprawnionym postępowaniem, jednak stosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań.”</i></p>

<p>Rozdział 6.3.1, str. 67</p> <p>Rozdział 11., str. 77</p>	<p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  W obliczu braku dostępności bezpośrednich danych na temat liczby pacjentek z trójciętym rakiem piersi w Polsce, przeprowadzone oszacowanie uwzględnia dostępne dane epidemiologiczne i zakłada wszystkie niezbędne kryteria definiujące populację docelową. W tej sytuacji trudno wyobrazić sobie inne podejście do oszacowania poszukiwanej liczby chorych, które będą potencjalnie kwalifikować się do wnioskowanej interwencji.</p> 
<p>Rozdział 6.1.2., str. 64</p> <p>Rozdział 6.3., str. 66</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Wobec braku takiego badania należy uznać propozycję zmian udziałów za cechującą się ograniczoną wiarygodnością.”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  W obliczu braku dostępności bezpośrednich danych na temat liczby pacjentek z trójciętym rakiem piersi w Polsce, przeprowadzone oszacowanie uwzględnia dostępne dane epidemiologiczne i zakłada wszystkie niezbędne kryteria definiujące populację docelową. W tej sytuacji trudno wyobrazić sobie inne podejście do oszacowania poszukiwanej liczby chorych, które będą potencjalnie kwalifikować się do wnioskowanej interwencji.</p>
<p>Rozdział 6.1.2., str. 64</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Powyższe nie znajduje uzasadnienia w dowodach naukowych, ponieważ wnioskowane skojarzenie porównane z paklitakselą, stosowanym w warunkach polskiej praktyki, nie wykazało istotnej przewagi skuteczności.”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  Powyższy komentarz stanowi błąd merytoryczny, ponieważ porównanie na które wskazują analitycy Agencji <u>nie było wykonane</u>. Z uwagi na projekt badań klinicznych nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego (brak wspólnej referencji w ramieniu komparatora): w badaniu <i>IMpassion130</i> porównywano atezolizumab+nab-paklitaksel vs. placebo+nab-nabpakliksel, zaś w badaniu <i>IMpassion131</i> porównywano atezolizumab+paklitaksel vs. Placebo+ nab-paklitaksel.</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 66</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ nie pozwala na wnioskowanie odnośnie analizowanej populacji pacjentów z uwagi na brak specyficznego odniesienia do wnioskowanego wskazania, aczkolwiek nie zidentyfikowano podjęcia przez wnioskodawcę próby pozyskania danych rzeczywistej praktyki, w</i></p>

	<p><i>modelu przyjęto wyższe ceny nab-paklitakselu oraz niższe ceny paklitakselu niż wynika to z danych NFZ”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  Ceny nab-paklitakselu oraz paklitakselu zostały przyjęte zgodnie z dostępnymi najbardziej aktualnymi źródłami danych (Komunikat DGL, Platforma zakupowa Open Nexus). Odnośnie cen nab-paklitakselu wynikających z danych NFZ – ponieważ lek ten jest refundowany w programie leczenia gruczolakoraka trzustki (B.85.) prawdopodobnie jego niższa cena wynika z obecności instrumentu dzielenia ryzyka, który nie obowiązywałby w przypadku wnioskowanego wskazania dla leku Tecentriq. Dlatego wykorzystanie tej ceny nab-paklitakselu nie byłoby uprawnione. [REDACTED]</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 66</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„założenia wnioskodawcy nie są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, zgodnie z wynikami analizy zużytych zasobów w roku I szacuje się prawdopodobne wykorzystanie [REDACTED] fiolek, deklaracja według wniosku wynosi ponad dwukrotnie więcej [REDACTED], we wniosku nie przedstawiono zapotrzebowania w horyzoncie zgodnym z analizami.”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  W pierwotnej wersji analiz zakładano możliwość łączenia atezolizumabu z dowolnym taksoidem, a mając na uwadze silną niezaspokojoną potrzebę kliniczną w populacji chorych na TNBC, [REDACTED]</p>
<p>Rozdział 6.3.1., str. 67</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Wnioskodawca nie przeprowadził również analizy rynku obrazującej rzeczywisty stan refundacji u pacjentów z TNBC, przez co należy uznać że założenia dotyczące scenariusza istniejącego oraz przyszłych udziałów zostały skonstruowane w sposób nieprawidłowy.”</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  Jak analitycy Agencji wskazują w rozdziale 3.3.1. str. 18 „obecnie nie ma żadnej możliwości na identyfikację pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji. Przyczyną tego stanu</p>

	<p><i>rzeczy jest w głównej mierze brak danych sprawozdawczych dotyczących obecności mutacji u pacjentów. Analiza dokumentów związanych z wytycznymi praktyki klinicznej nie wskazuje również żeby był charakterystyczny schemat terapeutyczny pozwalający na możliwość identyfikacji pacjentów z TNBC.”</i> Mając na uwadze powyższe, podejście analityków Agencji jest niespójne w ramach całego dokumentu co do możliwości przeprowadzenia przedmiotowej analizy rynku.</p> <p>W związku z konstrukcją systemu sprawozdawczego, a także dużą indywidualizacją terapii, co zalecają również wytyczne kliniczne, nie jest możliwe dokładne zobrazowanie aktualnej praktyki refundacyjnej w ocenianym wskazaniu, czyli w potrójnie ujemnym raku piersi. Należy podkreślić, że finalnie wykonane oszacowanie liczebności populacji docelowej jest wysoce zgodne z wartościami podawanymi przez zapytanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych.</p>
<p>Rozdział 10., str. 81</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b> „Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tecentriq jest finansowany [REDAKTOWANE]”</p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Aktualnie Tecentriq we wskazaniu TNBC jest refundowany [REDAKTOWANE]</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

<sup>6</sup> 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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)


\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

