

**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.4231.47.2021.KDe.2
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktów leczniczych: •Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30, kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789 •Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30, kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na 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:** ..... Małgorzata Konopka-Pliszka.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

**Talzena (talazoparyb) w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”**

”Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

<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 2021 poz. 523 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 2021 r., poz. 1285 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)*,
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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.*

Pracownik firmy Pfizer Polska Sp. z o.o.....  
.....  
.....  
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

**29.12.2021 Małgorzata Konopka-Pliszka**

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

**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**

**29.12.2021 Małgorzata Konopka-Pliszka**

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p><b>Numer*</b></p> <p>(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>rozd. 4.1.3.2., str. 40</p> <p>i</p> <p>rozd. 4.4., str. 60</p> <p>i</p> <p>rozd. 8, str. 81</p>	<p><b>Uwaga w AWA:</b></p> <p><i>Komentarz analityka Agencji: do badania EMBRACA włączani byli pacjenci po poprzednim leczeniu antracyklinami i/lub taksanami (jeśli nie było przeciwwskazań do takiego leczenia) w ramach terapii okołoperacyjnej lub chorobie zaawansowanej, natomiast populacja wskazana we wnioskowanym programie lekowym jest szersza i obejmuje pacjentów ogólnie po przebytej chemioterapii – bez precyzowania jej rodzaju (opis zgodności populacji badania EMBRACA z wnioskowanym programem lekowym znajduje się w rozdz. 5.2.3. AKL wnioskodawcy)</i></p> <p><i>„Należy również zwrócić uwagę, iż nie jest wiadome czy badania włączone do AKL wnioskodawcy obejmowały całą wnioskowaną populację, tj. pacjentów wcześniej nieleczonych antracyklinami czy taksanami. Wskazanie rejestracyjne leku Talzenna (talazoparyb) obejmuje pacjentów uprzednio poddanych chemioterapii neoadjuwantowej/ adjuwantowej, lub z powodu miejscowob zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2, u których uprzednio stosowano hormonoterapię z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym i u których dopuszczalne było wcześniejsze stosowanie paliatywnej chemioterapii, a także pacjentów z TNBC uprzednio stosujących chemioterapię w leczeniu okołoperacyjnym lub chorobie zaawansowanej. Do badania EMBRACA, włączonego do AKL wnioskodawcy i będącego zarazem badaniem rejestracyjnym TALA, poza osobami leczonymi uprzednio antracyklinami i/lub taksanami, włączano także pacjentów, którzy wcześniej stosowali inne schematy chemioterapii, w tym oparte na kapecytabinie czy platynach, jednakże odsetek tych pacjentów był mniejszy niż tych, którzy wcześniej leczeni byli antracyklinami i/lub taksanami (patrz tab. 11., str. 55. w AKL wnioskodawcy). W badaniu EMBRACA nie wskazano natomiast odsetka pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii antracyklinami ani taksanami.”</i></p> <p><i>„Oceniany program lekowy w większości jest zgodny z zapisami ChPL Talzenna, jednakże wnioskowane wskazanie jest nieco szersze niż wskazanie zarejestrowane: zgodnie z ChPL wymagane jest wcześniejsze leczenie antracyklinami i/lub taksanów w terapii okołoperacyjnej lub chorobie zaawansowanej (chyba, że pacjentki nie kwalifikują się do takiej terapii), natomiast w programie są zapisy ogólnie o chemioterapii bez precyzowania jej rodzaju.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p>Należy podkreślić, iż w toku dyskusji z Ministerstwem Zdrowia w trakcie uzgadniania programu lekowego, Wnioskodawca przedstawił swoje wątpliwości związane z obecnym brzmieniem kryteriów włączenia do programu leczenia rak piersi, a zakresem dowodów klinicznych dostępnych dla leku Talzenna. Niemniej jednak, zapisy te po konsultacji z ekspertami klinicznymi zostały uznane przez Ministra Zdrowia za właściwe i nie podlegające dalszej dyskusji, w związku z czym, m.in. ze względu na dobro pacjentek, zostały zaakceptowane również przez Wnioskodawcę.</p> <p>Wnioskowane wskazanie dla leku Talzenna obejmuje populację pacjentek z zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem piersi (w tym pacjentki z rakiem hormonozależnym oraz z rakiem trójujemnym), zgodną z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego EMBRACA. W wyniku prowadzonych uzgodnień treści wnioskowanego programu lekowego, na wniosek Ministra Zdrowia po konsultacji z</p>

ekspertami klinicznymi, usunięto zapis szczegółowy dotyczący konieczności „stosowania uprzedniego leczenia antracyklinami i/lub taksanami (o ile nie wystąpiły przeciwwskazania) na etapie leczenia okołoperacyjnego lub choroby zaawansowanej”, zastępując go ogólnym stwierdzeniem o zastosowaniu chemioterapii – „po uprzednio stosowanej chemioterapii w leczeniu okołoperacyjnym lub chorobie zaawansowanej, dopuszcza się także wcześniejsze stosowanie paliatywnej chemioterapii.”

Pozornie wydaje się, że zaproponowany przez Ministra Zdrowia bardziej ogólny zapis o wcześniejszej chemioterapii (zamiast precyzowania konkretnych chemioterapii) prowadzi do rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla talazoparybu. Jednakże antracykliny i/lub taksany są zgodnie z wytycznymi klinicznymi krajowymi i zagranicznymi (np. *Jassem 2019, ESMO 2020*) wymieniane są w pierwszej kolejności wśród schematów leczenia HER-2 ujemnego raka piersi, zatem jest prawdopodobne, że pacjentki otrzymają w polskich warunkach właśnie antracykliny /lub taksany jako wcześniejszą chemioterapię – wg ekspertów klinicznych biorących udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym, znaczna większość chorych w praktyce klinicznej otrzymuje leczenie antracyklinami i/lub taksanami. Jeżeli weźmiemy pod uwagę, że wśród pozostałych chorych są takie, które nie kwalifikują się do leczenia antracyklinami i/lub taksanami, a mimo to spełniają kryteria do leczenia talazoparybem, to odsetek chorych, które dzięki uproszczeniu zapisów programu dodatkowo uzyskają możliwość leczenia talazoparybem będzie znikomy.

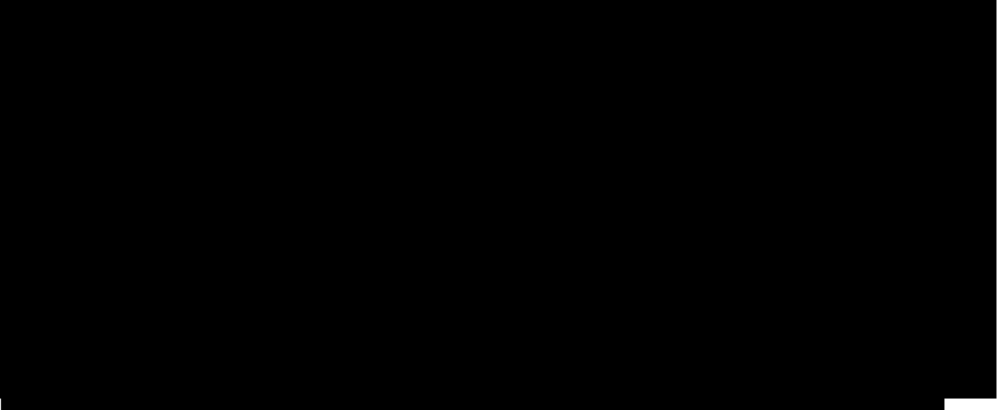
Z tych względów wydaje się, że usunięcie odpowiedniego zapisu z treści programu lekowego stanowi jego uproszczenie, które nie ma realnego wpływu na zakres włączanej w przyszłości populacji docelowej - zwłaszcza uwzględniając, że większość pacjentek rozpocznie leczenie na etapie raka wczesnego, gdzie jeżeli wymagają chemioterapii praktycznie zawsze otrzymają antracykliny i/lub taksany, podobnie w przypadku raka zaawansowanego, biorąc pod uwagę możliwość zastosowania talazoparybu w różnych liniach, jest mało prawdopodobne by pacjentki w swojej historii leczenia nie otrzymały wcześniej antracyklin lub taksanów.

Dodatkowo, w badaniu EMBRACA uczestniczyły chore otrzymujące także inne chemioterapie na wcześniejszych etapach leczenia, obok atracyklin/taksanów, w tym oparte na związkach platyny (warto przy tym zaznaczyć, że antracykliny, taksany [taksoidy] oraz związki platyny praktycznie wyczerpują zakres dostępnych chemioterapii w pierwszych liniach leczenia HER2-ujemnego raka piersi, zarówno w przypadku leczenia okołoperacyjnego, jak również choroby zaawansowanej), a rodzaj zastosowanej przed talazoparybem chemioterapii nie powinien mieć znaczenia dla jego skuteczności. W materiałach dodatkowych z badania *EMBRACA* podano na przykład, że analizując podgrupę chorych, u których zastosowano wcześniej leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny, zauważono, że uzyskany wynik w postaci hazardu względnego dla PFS różnił się nieznamiennie od wyniku uzyskanego w całej populacji ( $HR(PFS)_{ITT}=0,54$  vs  $HR(PFS)_{PI}=0,555$ ). Stąd wniosek autorów, iż skuteczność talazoparybu nie zależała od rodzaju wcześniejszej chemioterapii (z czy bez związków platyny). Można więc uznać, że zastosowanie takiego czy innego schematu w sekwencji nawet kilku linii leczenia, nie powinna mieć istotnego znaczenia w kontekście skuteczności talazoparybu.

Wydaje się więc, że uzgodnione zapisy programu lekowego obejmującego zastosowanie talazoparybu u chorych z zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem piersi, mogą zwiększać zakres populacji docelowej w marginalnym stopniu. Dodatkowo Wnioskodawca może odnosić się jedynie do wyjściowej populacji docelowej z wniosku refundacyjnego dla produktu Talzenna, który został przygotowany w zgodności ze wskazaniem zarejestrowanym i dostępnymi dowodami klinicznymi. Wnioskowanie na temat populacji potencjalnie nie objętej kryteriami wskazania zarejestrowanego jest utrudnione, gdyż wykracza poza zakres analizowanych danych i prac przeprowadzonych w ramach oceny farmakoekonomicznej przedmiotowego leku.

<p>rozd. 3.6., str. 33-34</p> <p>rozd. 4.1.3.2, str. 42</p> <p>rozd. 4.4., str. 60</p> <p>rozd. 5.3., str. 69</p> <p>i rozdz. 13., str. 94</p>	<p><b>Uwaga w AWA:</b></p> <p>„(...) wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania porównania skuteczności i bezpieczeństwa talazoparybu względem karboplatyny. <b>Analitycy Agencji uznają wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę za niewystarczające.</b> Zgodnie z treścią rozporządzenia ws. wymagań minimalnych wnioskowaną technologię należy porównać z wszystkimi aktualnie refundowanymi technologiami. Ponadto, zgodnie z polskimi wytycznymi, karboplatyna jest standardem leczenia w I linii w raku trójjemnym. Wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę odnoszą się jedynie do uzasadnienia niemożliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, natomiast nie wskazano żadnych powodów odstąpienia od przeprowadzenia zestawienia wyników dla porównania talazoparybu z karboplatyną.”</p> <p>„Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak przeprowadzenia porównania TALA z jednym ze wskazanych komparatorów: karboplatyną (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA).”</p> <p>„Analiza kliniczna: nie przedstawiono porównania wnioskowanej technologii z jednym ze schematów chemioterapii: monoterapią karboplatyną.”</p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p>Jak już wspomniano, uwzględnienie karboplatyny jako komparatora dla talazoparybu jest utrudnione, a jednocześnie jego brak nie powinien mieć istotnego znaczenia dla wnioskowania z analiz (biorąc pod uwagę brak jednoznacznej sekwencji w przypadku poszczególnych chemioterapii oraz liczne inne chemioterapie uwzględnione w ramieniu komparatora).</p> <p>Aby przeprowadzić porównanie talazoparybu z karboplatyną konieczne byłoby wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator, który w przypadku badania <i>EMBRACA</i> ma charakter komparatora złożonego z kilku opcji terapeutycznych, o określonym udziale: kapecytabina (44% pacjentów w ramieniu komparatora), erybulina (40%), gemcytabina (10%) i winorelbina (7%). Udział poszczególnych schematów w ramieniu komparatora jest istotny ze względu na wyniki względnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych terapii, dlatego potencjalne badanie kliniczne oceniające karboplatynę względem innej chemioterapii również powinno obejmować grupę kontrolną, w której zastosowano możliwie zbliżony jakościowo i ilościowo zestaw schematów leczenia jak w badaniu <i>EMBRACA</i>. Dodatkowo możliwość wiarygodność porównania pośredniego ograniczona jest stosowaniem talazoparybu w różnych liniach leczenia choroby zaawansowanej, co wymaga takiego samego podejścia w przypadku badania dla karboplatyny. Tymczasem badanie, na podstawie którego karboplatyna jest zalecana w wytycznych w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami BRCA (N = 43) – TNT trial (doi: 10.1038/s41591-018-0009-7) porównywało karboplatynę z docetakselem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (dopuszczano jedynie wcześniejsze zastosowanie antracyklin). Z tego względu zrezygnowano z sugerowanej przez AOTMiT próby przeprowadzenia porównania talazoparybu z karboplatyną. Podobne ograniczenie związane z brakiem uwzględnienia karboplatyny w ramieniu komparatora dotyczy badania <i>OlympiAD</i> dla olaparybu.</p> <p>Jednocześnie można dodać, że w badaniu <i>EMBRACA</i> schematy leczenia oparte na związkach platyny nie były dozwolone jako opcja wyboru, aby umożliwić włączanie do badania pacjentek poddanych takiemu leczeniu (w tym ocenić wpływ oporności na związki platyny na skuteczność talazoparybu). Ostatecznie przed włączeniem do badania <i>EMBRACA</i> chemioterapię opartą na platynie otrzymało już na etapie raka wczesnego lub choroby zaawansowanej odpowiednio 16% i 21% chorych w grupie talazoparybu i chemioterapii standardowej. Karboplatyna była stosowana przez znaczny odsetek pacjentów, ale dopiero w kolejnych liniach terapii (38,7% vs 34,0% pacjentów odpowiednio w grupie talazoparybu i standardowej chemioterapii).</p> <p>Nie można zgodzić się z opinią AOTMiT, iż „wnioskowaną technologię należy porównać z wszystkimi aktualnie refundowanymi technologiami”. Zgodnie z</p>
--	---

	<p>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, przegląd systematyczny, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera „porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi”. Nie ma tu wymogu, iż muszą to być wszystkie refundowane technologie dostępne w Polsce. W wytycznych HTA opracowanych we współpracy z Agencją mowa jest w Rozdziale 2.4, iż „należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce”. I tak też postąpiono, analizując karboplatynę jako potencjalny komparator dla talazoparybu w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Talzenna (Rozdział 7.). Nie jest natomiast wymagane i praktykowane porównywanie się ze wszystkimi możliwymi komparatorami, przede wszystkim dlatego, że wartość takiego porównania zależy od jakości dowodów klinicznych – w przypadku ich braku, wynik takiego porównania będzie bezwartościowy dla wnioskowania z analizy. I taka sytuacja występuje w przypadku karboplatyny. Ewentualne opisowe zestawienie wyników z badania <i>EMBRACA</i> z wynikami innego badania uwzględniającego karboplatynę i proste porównanie wartości grup otrzymujących poszukiwane interwencje, z zastrzeżeniem licznych różnic między tymi badaniami, nie pozwoliłoby na wyciągnięcie żadnych istotnych nowych wniosków, innych niż to, że prawdopodobnie talazoparyb jest bardziej skuteczny, niż karboplatyna. Na takim porównaniu nie można też zbudować wiarygodnego porównania w analizie ekonomicznej. Z uwagi na powyższe odstąpiono od przeprowadzenia sztucznego, odrębnego porównania z karboplatyną i skupiono się na interwencjach ujętych w dobrej jakości badaniu RCT. Jednocześnie, w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, standardową chemioterapię interpretowano jako zestaw 4 opcji terapeutycznych (kapecytabina, gemcytabina, winorelbina i karboplatyna), zgodnie z udziałami wskazanymi przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym. W praktyce, ze względu na brak dostępności danych klinicznych spoza badania <i>EMBRACA</i> i brak możliwości wykonania dodatkowych porównań, powyższe podejście przekłada się jedynie na oszacowanie kosztów rozważanej standardowej chemioterapii.</p>
<p><b>rozd. 5.3., str. 68</b></p>	<p><b>Uwaga w AWA:</b></p> <p><i>„W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ. W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał, że „(...) Ewentualne koszty pacjentów dotyczą w głównej mierze kosztów niemedycznych oraz niepowiązanych bezpośrednio z rozważanym problemem zdrowotnym (np. transport do szpitala), które nie zostałyby również uwzględnione w ramach perspektywy pacjenta (...)”. Zdaniem analityków Agencji takie wyjaśnienie sugeruje, że część kosztów jest medyczna, lecz nie podano kategorii i wysokości tych kosztów.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p>Wśród wspomnianych przez Agencję kosztów medycznych nieuwzględnionych w analizie można sobie wyobrazić np. koszty innych, dodatkowych terapii, jak leki apteczne stosowane w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, stosowane okresowo, niezwiązane bezpośrednio z podstawową chorobą, itp., w których występuje współpłacenie pacjenta. Jednakże brak jest danych na temat zużycia takich zasobów i ewentualnych różnic między rozważanymi ramionami modelu ekonomicznego, a jednocześnie z całą pewnością można założyć, że uwzględnienie tego rodzaju kategorii kosztów nie miałyby żadnego zauważalnego wpływu na wynik analizy ekonomicznej, m.in. ze względu na istotny udział kosztu terapii podstawowej. Standardowo tego rodzaju koszty nie są uwzględniane w ocenie ekonomicznej terapii onkologicznych, gdzie praktycznie całość leczenia spoczywa na barkach płatnika publicznego. Poza tym, równoległe prezentowanie dwóch zestawów wyników różniących się wartościami rzędu ułamków procent wprowadzałoby niepotrzebne zamieszanie do analizy, utrudniając także jej ocenę i wnioskowanie na jej podstawie.</p>

<p>rozd. 5.3.1, str. 69</p>	<p><b>Uwaga w AWA:</b></p> <p><i>„Ponadto w analizie wnioskodawcy „krzywą TTD w ramieniu talazoparybu ograniczono z góry krzywą PFS”, ponieważ „jednym z kryteriów zakończenia leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego jest progresja choroby”. Warto zauważyć, że krzywa TTD pochodzi z badania, w którym leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia m.in. progresji (a także nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta lub zakończenia leczenia w wyniku decyzji lekarza). W związku z tym krzywa TTD powinna już zawierać w sobie zakończenie leczenia z powodu progresji choroby. Tym samym założenie przyjęte przez wnioskodawcę nie jest zrozumiałe.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p>Zauważone przez Analityków Agencji ograniczenie krzywej TTD przez krzywą PFS ma w modelu funkcje czysto techniczną. Rzeczywiście, w badaniu <i>EMBRACA</i> leczenie chorych nie było kontynuowane po wystąpieniu progresji, dlatego krzywa PFS powinna zawierać krzywą TTD. I tak rzeczywiście było, co widać na poniższym wykresie, gdzie krzywe PFS z tego badania zaznaczono krzywymi przerywanymi, a krzywe TTD – ciągłymi.</p>  <p>Jednocześnie w oryginalnym modelu opracowano wariant, w którym do krzywych Kaplana-Meiera z badania <i>EMBRACA</i> dopasowywano krzywe parametryczne. Ponieważ krzywe te dopasowano niezależnie do krzywych PFS i TTD, uwzględniono funkcję korygującą dla TTD na wypadek, gdyby model parametryczny dla TTD przekroczył model PFS. Jednocześnie sposób implementacji tej opcji powoduje, że w przypadku wyboru wariantu opierającego się na oryginalnych krzywych TTD i jednoczesnego wyboru braku korekty o PFS, do krzywej TTD Kaplana-Meiera dopisywany jest sztuczny, niezanikający „ogon”. Jest to pewna niedoskonałość modelu, gdyż jak słusznie zauważyli Analitycy Agencji, włączenie/wyłączenie wspomnianego ograniczenia o PFS nie powinno mieć żadnego wpływu na wynik analizy. Niemniej jednak, ograniczenie to nie ma wpływu na wnioskowanie z analizy, ponieważ jedynym prawidłowym wynikiem jest ten przedstawiony w analizie podstawowej, gdzie wspomniana funkcja została uwzględniona, przez co w obliczeniach wykorzystywana była wyłącznie krzywa Kaplana-Meiera dla TTD z badania <i>EMBRACA</i>.</p>
<p>rozd. 5.3.1, str. 70</p>	<p><b>Uwaga w AWA:</b></p> <p><i>„Ponadto dla OS wykorzystano niepełne dane z badania z datą odcięcia 30.09.2019 r. Wnioskodawca nie wykorzystał bardziej aktualnych danych oraz nie przedstawił uzasadnienia dla takiego postępowania. Ze względu na fakt, że w ramieniu ocenianej technologii (w momencie odcięcia danych) żyło jeszcze ok 14% pacjentek, dane ekstrapolowano przy pomocy modelu log-normalnego, który może nie odzwierciedlać rzeczywistości. Wnioskodawca nie wytłumaczył dlaczego nie wykorzystał krzywych Kaplana-Meiera dla OS i ekstrapolacji tylko danych brakujących.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p>



	<p>W wersji modelu ekonomicznego poddanej adaptacji do warunków Polskich nie przewidziano wariantu modelowania OS polegającego na złożeniu krzywej Kaplana-Meiera i ogona dopasowanej krzywej parametrycznej. Wynikało to z faktu, iż prostszy wariant polegający na uwzględnieniu wyłącznie krzywej parametrycznej prowadził do uzyskania praktycznie takiego samego wyniku analizy, zatem odstąpiono od prezentacji obu wariantów modelowania. Takie podejście powielono następnie w polskiej adaptacji modelu.</p>
<p>rozdz. 6.3., str. 76 rozdz. 6.3.1., str. 76</p>	<p><b>Uwaga w AWA:</b></p> <p><i>„W oszacowanej populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów, którzy obecnie mają wskazania do leczenia TALA we wnioskowanym programie lekowym – włączono tylko nowych pacjentów w kolejnych latach analizy – na podstawie zapadalności.”</i></p> <p><i>„Oszacowanie populacji docelowej pacjentów oparto na zapadalności. Takie założenie uwzględnia włączanie wyłącznie tych pacjentów, u których wskazania do leczenia TALA we wnioskowanym programie lekowym będą pojawiać się od zakładanego rozpoczęcia refundacji w kolejnych latach, jednak nie uwzględnia pacjentów, którzy już teraz mogliby zostać włączeni do leczenia TALA we wnioskowanym programie.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p>Analitycy Agencji słusznie zauważyli, że w pierwszym roku funkcjonowania rozważanego programu lekowego, mogłaby istnieć grupa pacjentek, które zaczęłyby spełniać kryteria do rozpoczęcia leczenia talazoparybem jeszcze w okresie poprzedzającym objęcie go refundacją, i spełniałyby je nadal, tzw. populacja oczekująca. Jednak prawdopodobieństwo, że populacja oczekująca występowałaby jeszcze w dalszych latach horyzontu AWB jest znikome. Pacjentki takie brano pod uwagę, ale ze względu na agresywną postać choroby (mediana PFS w ramieniu CTH badania EMBRACA wynosiła tylko 5,6 mies., a mediana OS – 19,5 miesiąca, przy czym wszystkie pacjentki z tej grupy zmarły w trakcie badania), niewielki odsetek chorych z mutacją genów BRCA1/2 identyfikowanych w obecnej praktyce klinicznej w Polsce [REDAKTOWANE] a także ograniczoną liczbę dopuszczonych wcześniejszych linii leczenia w programie lekowym, uznano, że ich liczba była by niewielka, przy czym trudna do oszacowania. Z tego względu należy uznać, że oszacowanie dla pierwszego roku może być nieco zaniżone, lecz nie jest możliwe do wiarygodnego skorygowania, co potwierdzili również analitycy AOTMiT, podejmując nieskuteczną próbę alternatywnego jej oszacowania.</p>
<p>rozdz. 6.3., str. 76</p>	<p><b>Uwaga w AWA:</b></p> <p><i>„Wnioskodawca w APD, AKL i AE wskazał, że komparatorem jest standardowa ChT, w ramach której stosowana jest monoterapia kapecytabina, gemcytabina, winorelbina lub karboplatyna, natomiast w AWB uwzględnił: cisplatynę, karboplatynę, gemcytabinę, paklitaksel albo winorelbinę.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p>Nie jest jasne, dlaczego Analitycy Agencji wspominają o rzekomym uwzględnieniu w AWB wnioskodawcy komparatorów takich, jak cisplatyna, czy paklitaksel. W rozdziale 3.4.1 AWB wskazano, że zgodnie m.in. z APD Wnioskodawcy, standardowa chemioterapia obejmuje wyłącznie zastosowanie kapecytabiny, karboplatyny, gemcytabiny i winorelbiny – zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów (badanie ankietowe). W żadnym miejscu analizy nie uwzględniono ani cisplatyny, ani paklitakselu [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] mimo braku możliwości formalnego porównania w ramach analizy klinicznej.</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

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.

<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. 2021 poz. 523 z późn. zm.)