

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.17.2022
Tytuł:	Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)

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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

.....Dawid Grzeszczuk

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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 DK1⁴:

- 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 pożyciu⁵:

X 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.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ 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

.....19 maja 2022 r., Dawid Grzeszczuk.....

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

.....19 maja 2022 r., Dawid Grzeszczuk.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

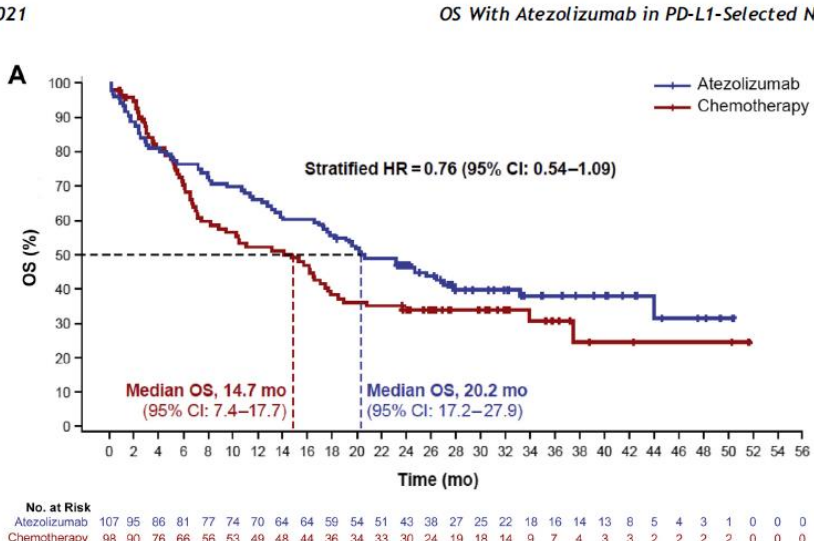
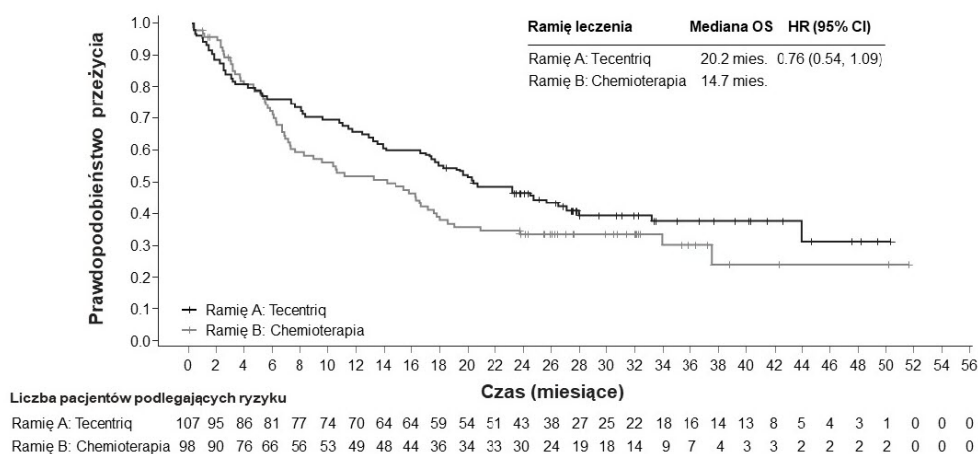
Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 4.2.1.1, s.43</p> <p>Rozdz. 11, s.65</p>	<p><i>W ramach oceny skuteczności klinicznej ATEZO w porównaniu do PEMBRO w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 odnotowano brak znamienych różnic w przeżyciu całkowitym (OS).</i></p> <p>Biorąc pod uwagę najbardziej aktualne dostępne dane, projekt badania IMpower 110 oraz obowiązująca na dzień składania uwag charakterystykę produktu leczniczego Tecentriq, stwierdzenie o braku znamienych różnic w przeżyciu całkowitym (OS) pomiędzy pembrolizumabem i atezolizumabem jest nieuprawnione.</p> <p>Wytyczne oceny technologii medycznych jednoznacznie stwierdzają, że <i>wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji</i> [AOTMiT 2016]. Wykorzystanie danych innych niż najnowsze opublikowane – co ma miejsce w AWA Tecentriq – prowadzi do wniosków, które pozostają w oderwaniu od aktualnego stanu wiedzy.</p> <p>Dane odzwierciedlające najdłuższy dostępny okres obserwacji dowodzą braku istotnej statystycznie przewagi atezolizumabu nad chemioterapią dla punktu końcowego OS w populacji pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1.</p> <p><u>Jassem 2021:</u></p> <p>November 2021 OS With Atezolizumab in PD-L1-Selected NSCLC 1877</p>  <p>Figure 2. Kaplan-Meier estimates of OS in (A) the high PD-L1 expression ($\geq 50\%$ PD-L1 expression on TC or $\geq 10\%$ PD-L1 expression on IC) WT group (exploratory analysis) and (B) the high PD-L1 expression WT group, adjusting for NPT immunotherapy using the</p> <p><u>ChPL Tecentriq:</u></p>

Tabela 12: Podsumowanie skuteczności u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (IMpower110)

Punkty końcowe oceny skuteczności	Ramię A (Atezolizumab)	Ramię B (Chemioterapia)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
<i>Przeżycie całkowite</i>	n = 107	n = 98
Liczba zgonów (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	20,2	14,7
95% CI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka [‡] (95% CI)		0,76 (0,54; 1,09)
12-miesięczne OS	66,1	52,3

Rycina 10: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (IMpower110)



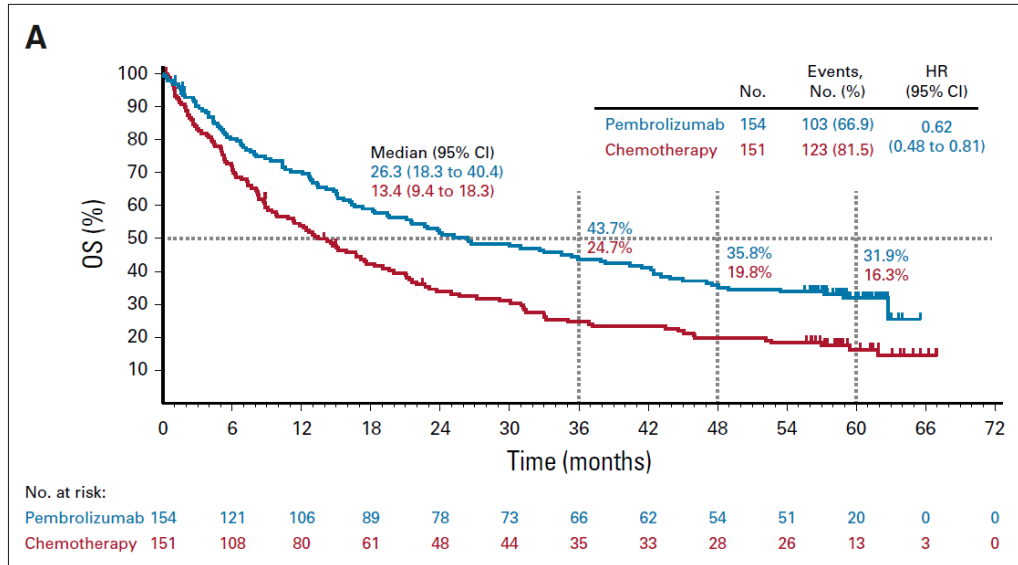
Co równie ważne, w badaniu KEYNOTE-024 dla pembrolizumabu predefiniowanym punktem końcowym było przeżycie całkowite u pacjentów z ekspresją PD-L1 ocenianą testem **22C3**, podczas gdy w badaniu IMpower110 dla atezolizumabu predefiniowanym punktem końcowym było przeżycie całkowite u pacjentów z ekspresją PD-L1 według testu **SP142**. Przeżycie całkowite w zależności od ekspresji PD-L1 według testu 22C3 było punktem końcowym badanym w ramach *exploratory analysis: Exploratory end points included OS and investigator-assessed PFS in prespecified PD-L1 expression subgroups per 22C3 IHC assay* [Jassem 2021].

W związku z tym grupy pacjentów uwzględnione w pierwotnych analizach badań KEYNOTE-024 i IMpower110 są nieporównywalne.

Informacje te znajdują potwierdzenie na stronie ClinicalTrials.gov. Na tę kwestię zwrócono też uwagę w raporcie AOTMiT: *W badaniach KEYNOTE 024 i KEYNOTE 042 ocena ekspresji PD-L1 wykonywana była testem 22C3, natomiast w badaniu IMpower110 jako podstawowym testem SP142.* (rozd. 4.1.3.2. AWA Tecentriq).

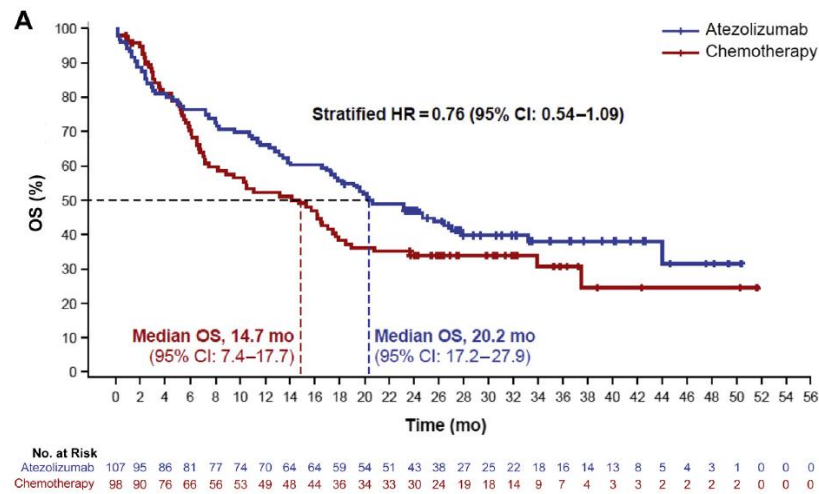
Kolejnym argumentem podważającym zasadność porównania OS dla pembrolizumabu i atezolizumabu jest możliwość przejścia pacjentów z ramienia chemioterapii na leczenie immunoterapią (*cross-over*). W badaniu KEYNOTE-024 *cross-over* pomiędzy ramionami był dozwolony, a jego efektywny odsetek wynosił 66,0% [ASCO 2021]. Jednocześnie badanie IMpower 110 nie dopuszczało przejścia pacjentów między ramionami. W związku z tym przewaga w OS pembrolizumabu nad chemioterapią mogłaby być wyższa, gdyby *cross-over* nie był dozwolony [Jassem 2021].

Poniżej przedstawiam zestawienie najbardziej aktualnych danych dostępnych dla przeżycia całkowitego, kolejno dla pembrolizumabu [ASCO 2021] i atezolizumabu [Jassem 2021]. Szczególnie zwraca uwagę porównanie różnic median OS: **leczenie pembrolizumabem wiąże się z wydłużeniem mediany OS o 12,9 mies., a atezolizumabem – 5,5 mies.**

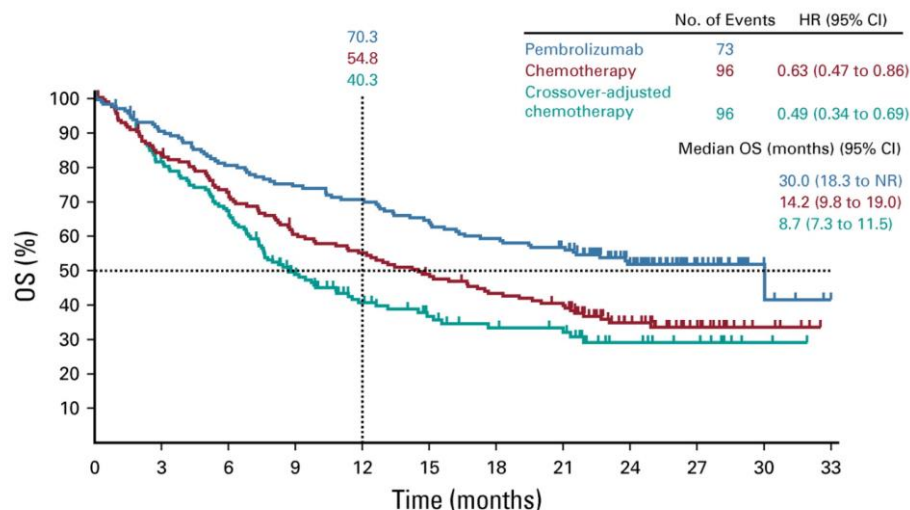


November 2021

OS With Atezolizumab in PD-L1-Selected NSCLC 1877



Powyższa przewaga pembrolizumabu nad atezolizumabem jest wyraźna pomimo nieuwzględnienia korekty o cross-over. Dostępne są dane uwzględniające tę korektę, wskazujące na jeszcze większą korzyść wynikającą z zastosowania pembrolizumabu [ASCO 2019].



No. at risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
Chemotherapy	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0
Adjusted chemotherapy	151	120	99	65	45	34	28	25	13	9	2	0

Podsumowując, stwierdzenie o braku znamienych różnic w przeżyciu całkowitym (OS) pomiędzy pembrolizumabem i atezolizumabem jest nieuprawnione, a przedstawione dowody naukowe znacząco wpływają na wnioskowanie z analizy.

Źródła:

- **ASCO 2021**

Reck M. et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$, Clin Oncol 39:2339-2349. © 2021 by American Society of Clinical Oncology <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174> [dostęp: 19.05.2022]

- **ASCO 2019**

Reck M. et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater, Journal of Clinical Oncology 37, no. 7 (March 01, 2019) 537-546. <https://ascopubs.org/doi/figure/10.1200/JCO.18.00149> [dostęp: 19.05.2022]

- **ChPL Tecentriq** z dn. 11.05.2022 r. [dostęp: 19.05.2022]

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf

- **Jassem 2021**

Jassem J. et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.019> [dostęp: 19.05.2022]

- **ClinicalTrials.gov**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409342> [dostęp: 19.05.2022]

- **AOTMiT 2016**

Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, AOTMiT 2016

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

--	--

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