

Verzenios<sup>®</sup> (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią

Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2022

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.

# Spis treści

1. Odpowiedzi Eli Lilly Polska Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.4231.56.2022.DPM.5 z dnia 18 listopada 2022 r. ....	3
1.1 Analiza kliniczna .....	5
1.2 Analiza ekonomiczna .....	10
1.3 Analiza wpływu na budżet .....	13
1.4 Pozostałe uwagi do analiz.....	21
<b>Spis tabel .....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>24</b>

# 1. Nowo opublikowane dane z 4 lat obserwacji w badaniu monarchE

W trakcie prac nad odpowiedzią na wymagania minimalne opublikowano nowe dane z badania monarchE obejmujące dłuższy, 4-letni okres obserwacji [Johnston 2022].

Z uwagi na istotne dla wnioskowania informacje płynące z wyników długoterminowych, analizę kliniczną uzupełniono o wyniki analizy skuteczności z ww. publikacji.

Najważniejsze wnioski płynące z obserwacji w dłuższym horyzoncie czasowym:

- Istotna klinicznie korzyść w wydłużeniu przeżycia bez nawrotu choroby (IDFS<sup>1</sup>, DRFS<sup>2</sup>) utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym analizy (4 lata), a różnica w porównaniu do stosowania hormonoterapii w monoterapii pogłębia się
- Korzyść z adjuwantowej terapii abemacyklibem polegająca na redukcji ryzyka nawrotu utrzymuje się także po zakończeniu 2-letniego okresu aktywnego leczenia
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS<sup>3</sup>) pozostają niedojrzałe, natomiast zaobserwowano mniejszą liczbę zgonów w ramieniu abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z HT<sup>4</sup> w porównaniu do monoterapii HT, tym samym pojawia się sygnał mogący sugerować potencjalną korzyść z terapii skojarzonej z abemacyklibem w odniesieniu do przeżycia całkowitego

Zaktualizowane dane przedstawiono dla populacji ITT, natomiast należy mieć na uwadze fakt, że Kohorta 1., która stanowi wnioskowaną populację stanowi 91% pacjentów z populacji ITT.

Dla 42 miesięcy obserwacji wykazano:

- 34% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej (HR=0.664 [95% CI: 0.578, 0.762])
- 34% redukcję ryzyka przerzutów odległych (HR=0.659 [95% CI: 0.567, 0.767])

Nowo dostępne dane dla dłuższego okresu obserwacji (42 miesiące) potwierdzają tym samym wysoką skuteczność abemacyklibu w redukcji ryzyka nawrotu choroby zaobserwowaną już podczas poprzedniej analizy dla 27 miesięcy obserwacji. Tym samym, terapia skojarzona z wykorzystaniem abemacyklibu realizuje jeden z głównych celów terapeutycznych, jakim w przypadku adjuwantowego leczenia wczesnego stadium raka piersi jest **redukcja ryzyka nawrotu choroby**.

Co szczególnie istotne, 4-letni okres obserwacji dostarcza także informacji o tym, że **zaobserwowana pomiędzy ramionami różnica na korzyść abemacyklibu w redukcji ryzyka nawrotu choroby utrzymuje się także po zakończeniu okresu aktywnej terapii abemacyklibem**.

---

<sup>1</sup> IDFS – ang. *Invasive Disease Free Survival* – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej

<sup>2</sup> DRFS – ang. *Distant Relapse Free Survival* – przeżycie wolne od przerzutów odległych

<sup>3</sup> OS – ang. *Overall Survival* – przeżycie całkowite

<sup>4</sup> HT - hormonoterapia

**Tabela 1. Zestawienie wyników w populacji ITT przedstawionych w analizach HTA złożonych z wnioskiem z nowo dostępnymi danymi dla dłuższego okresu obserwacji (4 lata) [badanie monarchE]**

<b>Wyniki w populacji ITT</b>		
<b>Analiza</b>	<b>AFU1</b>	<b>OS IA2</b>
<b>Horyzont obserwacji</b>	<b>27,1 miesiąca</b>	<b>42 miesiące</b>
<b>IDFS</b>	<b>HR=0.68 [95% CI: 0.57; 0.81]</b>	<b>HR=0.664 [95% CI: 0.578, 0.762]</b>
<b>DRFS</b>	<b>HR=0.69 [95% CI: 0.57; 0.83]</b>	<b>HR=0.659 [95% CI: 0.567, 0.767]</b>

## 2. Odpowiedzi Eli Lilly Polska Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.4231.56.2022.DPM.5 z dnia 18 listopada 2022 r.

### 2.1 Analiza kliniczna

#### Uwaga AOTMiT:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach przeprowadzonych analiz nie wykonano porównania z eksemestanem. W ramach wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją eksemestan jest finansowany w hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL, co może sugerować, że eksemestan może także być zastosowany w ramach hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi, w związku z czym mógłby być komparatorem dla wnioskowanej technologii.

#### Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem analizowany problem decyzyjny dotyczy leczenia uzupełniającego (pooperacyjnego) chorych na HR-dodatniego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, z wykorzystaniem abemacyklibu (ABE) w skojarzeniu z hormonoterapią.

Zgodnie z aktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w leczeniu uzupełniającym **wczesnego** hormonozależnego raka piersi refundowane są wymienione leki:

- tamoksyfen (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; Nowotwór złośliwy sutka),
- anastrozol (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii),
- letrozol (zakres wskazań objętych refundacją Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii).

Eksemestan natomiast refundowany jest w raku piersi dopiero w II rzucie hormonoterapii. Nie powinien zatem być rozpatrywany w tym zakresie jako komparator w niniejszej analizie. Jak wskazali Analitycy Agencji w ramach wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją eksemestan jest finansowany w przypadku hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi

w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu **zaawansowanego** nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL.

Główna część opisu refundowanego wskazania:

*„I rzut hormonoterapii stosowanej z powodu **zaawansowanego** nowotworu”*

dotyczy jednoznacznie **leczenia nowotworu w fazie zaawansowanej**.

Z kolei zapis w nawiasie:

*„(możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi)”*

**doprecyzowuje jedynie jak należy interpretować I rzut hormonoterapii.**

Należy podkreślić, że pacjentka leczona hormonalnie z powodu choroby zaawansowanej mogła uprzednio otrzymywać leczenie hormonalne jako uzupełniającą terapię we wczesnym stadium choroby. Tym samym, określenie „I rzut hormonoterapii” może budzić wątpliwości interpretacyjne w przypadku gdy pacjentka uprzednio, z powodu choroby wczesnej otrzymywała już hormonoterapie. Dlatego też znajdujący się obok nawias stanowi wyjaśnienie i doprecyzowanie, **że wcześniejsze zastosowanie hormonoterapii uzupełniającej na wczesnym etapie choroby nie wlicza się w I rzut hormonoterapii.**

Tym samym, zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją dla eksemestanu dotyczy stosowania preparatu **wyłącznie w przypadku zaawansowanego nowotworu** piersi i żadna część zapisu nie sugeruje refundowania go w leczeniu uzupełniającym nowotworu we wczesnym stadium rozwoju.

**W związku z tym, że eksemestan nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu nie jest on właściwym komparatorem dla ABE w niniejszej analizie.** Jako właściwe komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano tamoksyfen, anastrozol oraz letrozol (por. APD Verzenios, rozdz. 9.1, str. 88-89.).

#### **Uwaga AOTMiT:**

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Pomiędzy następujące publikacje:

- Martin M., Hegg R., Kim SB., et al.: Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: a Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*; 2022; Volume 0, Issue 0, pp. 1190-1194 [Martin 2022].
- Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., et al.: 63P Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2- high-risk early breast cancer. *Annals of oncology*; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S151 [Paluch-Shimon 2022].

- Rugo H., O'Shaughnessy J., Song C., et al.: Safety outcomes from monarchE: Phase 3 study of abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER-2-, node-positive, high risk, early breast cancer. Breast; 2021, Volume 56, Issue 0, pp. S23-S24 [Rugo 2021].
- Toi M., Boyle F., Im Y., et al.: H59MO Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): efficacy results in monarchE cohort 1. Annals of oncology; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S149 [Toi 2022].
- Tolaney S.M., Fallowfield L., Kaufman P.A., et al.: eMonarcHER: a phase 3 study of abemaciclib plus standard adjuvant endocrine therapy in patients with HR+, HER2+, nodepositive, high-risk early breast cancer. Journal of clinical oncology; 2021; Volume 39, Issue 15, pp [Tolaney 2021].

#### Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Tym samym, przegląd systematyczny był bardzo aktualny na czas złożenia wniosku i zawierał wszystkie publikacje zgodne z kryteriami włączenia, które dostępne były na czas składania wniosku.

Wskazane przez Analityków Agencji publikacje zostały **opublikowane po dacie złożenia wniosku i dlatego też nie zostały włączone do analizy.**

Jednocześnie Wnioskodawca zgadza się z opinią Analityków Agencji, iż stanowią one istotne źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, dlatego w dokumencie Analizy Klinicznej [AKL Verzenios] uwzględniono publikacje wskazane przez Analityków Agencji:

- Martin 2022,
- Paluch-Shimon 2022,
- Rugo H 2021
- Toi 2022.

W odniesieniu do wskazanej przez Analityków Agencji publikacji Tolaney 2021, należy wskazać, że nie dotyczyła ona badania monarchE, a badania emonarcHER, które obejmowało zupełnie inną populację - pacjentów z hormonozależnym rakiem HER2-dodatnim, a nie HER2-ujemnym, który stanowi przedmiot niniejszego wniosku. Tym samym, publikacja Tolaney 2021 nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy w zakresie populacji i nie została do niej włączona.



**Uwaga AOTMiT:**

- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera poprawnego opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). Na podstawie informacji przedstawionych w analizie nie można jednoznacznie stwierdzić czy stosowano hasła słownikowe (Mesh) czy tylko hasła tekstowe.

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

W przebiegu analizy klinicznej stosowano wspólną strategię przeszukiwania baz danych dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, którą zaprezentowano w rozdz. 15.1 w dokumencie AKL wraz z wyszczególnieniem wyszukiwanych kwerend. W trakcie wyszukiwania posługiwano się zarówno hasłami tekstowymi, jak i słownikowymi (Mesh), które zostały opatrzone odpowiednimi oznaczeniami stosownie do przeszukiwanej bazy danych (np.: AKL, Tab. 37: „#11: "Breast Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent”). Jednocześnie należy nadmienić, iż hasła MESH uwzględniano w strategii wyłącznie jeśli były dostępne. W innych przypadkach konieczne było ograniczenie się do dostępnych haseł i metod wyszukiwania.

**Uwaga AOTMiT:**

- W przeglądzie, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, w charakterystykach każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, nie uwzględniono charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia). W charakterystyce procedur ogólnie wskazano iż pacjenci otrzymywali HT bez wyszczególnienia odsetków pacjentów otrzymujących konkretne substancje.

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

W niniejszej analizie wszelkie dane dotyczące charakterystyki włączonego badania prezentowano za autorami badania. Zgodnie z dostępnymi danymi w zakresie charakterystyki procedur w badaniu monarchE ogólnie wskazano, iż pacjenci otrzymywali hormonoterapię (HT). Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów otrzymujących określone substancje udostępniono zaś w rozdz. 23.2. w ramach charakterystyki początkowej pacjentów. Należy mieć jednak na uwadze, że dane te dotyczą odsetków pacjentów przy pierwszej terapii hormonalnej w trakcie badania. Autorzy nie udostępnili natomiast danych na temat zmian w tym zakresie w trakcie i pod koniec trwania badania.

Poniżej (por. Tab. 1) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

**Tab. 1. Uzupełnienie treści dokumentu AKL.**

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w	APD, rozdz. 9.1, str. 88-89.

<p>przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach przeprowadzonych analiz nie wykonano porównania z eksemestaniem. W ramach wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją eksemestan jest finansowany w hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL, co może sugerować, że eksemestan może także być zastosowany w ramach hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi, w związku z czym mógłby być komparatorem dla wnioskowanej technologii.</p>	
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Pominięto następujące publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Martin M., Hegg R., Kim SB., et al.: Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neo-adjuvant Chemotherapy: a Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. <i>JAMA oncology</i>; 2022; Volume 0, Issue 0, pp. 1190-1194.</li> <li>• Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., et al.: 63P Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2- high-risk early breast cancer. <i>Annals of oncology</i>; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S151.</li> <li>• Rugo H., O'Shaughnessy J., Song C., et al.: Safety outcomes from monarchE: Phase 3 study of abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high risk, early breast cancer. <i>Breast</i>; 2021, Volume 56, Issue 0, pp. S23-S24.</li> <li>• Toi M., Boyle F., Im Y., et al.: H59MO Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): efficacy results in monarchE cohort 1. <i>Annals of oncology</i>; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S149.</li> <li>• Tolaney S.M., Fallowfield L., Kaufman P.A., et al.: eMonarchER: a phase 3 study of abemaciclib plus standard adjuvant endocrine therapy in patients with HR+, HER2+, node-positive, high-risk early breast cancer. <i>Journal of clinical oncology</i>; 2021; Volume 39, Issue 15, pp.</li> </ul>	<p>AKL, rozdz. 16.2, Tab. 35, str. 77-80.</p>
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera poprawnego opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). Na podstawie informacji przedstawionych w analizie nie można jednoznacznie stwierdzić czy stosowano hasła słownikowe (Mesh) czy tylko hasła tekstowe.</p>	<p>AKL, rozdz. 15.1, Tab. 36, Tab. 37, Tab. 38, str. 78-80.</p>
<p>4. W przeglądzie, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, w charakterystykach każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, nie uwzględniono charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia). W charakterystyce procedur ogólnie wskazano iż pacjenci otrzymywali HT bez wyszczególnienia odsetków pacjentów otrzymujących konkretne substancje.</p>	<p>AKL, rozdz. 23.2, Tab. 46, str. 107-109 i rozdz. 23.3, Tab. 47, str. 109-110.</p>

AKL – analiza kliniczna

## 2.2 Analiza ekonomiczna

### Uwaga AOTMiT:

- Opis przeprowadzenia przeglądów systematycznych dotyczących: analiz ekonomicznych oraz wartości użyteczności stanów zdrowia, nie zawiera wskazania liczby osób przeprowadzających ww. przeglądy, przez co nie są spełnione warunki przeprowadzenia przeglądów systematycznych (§ 5 ust. 1 pkt 3 oraz § 5 ust. 8 pkt Rozporządzenia).

### Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

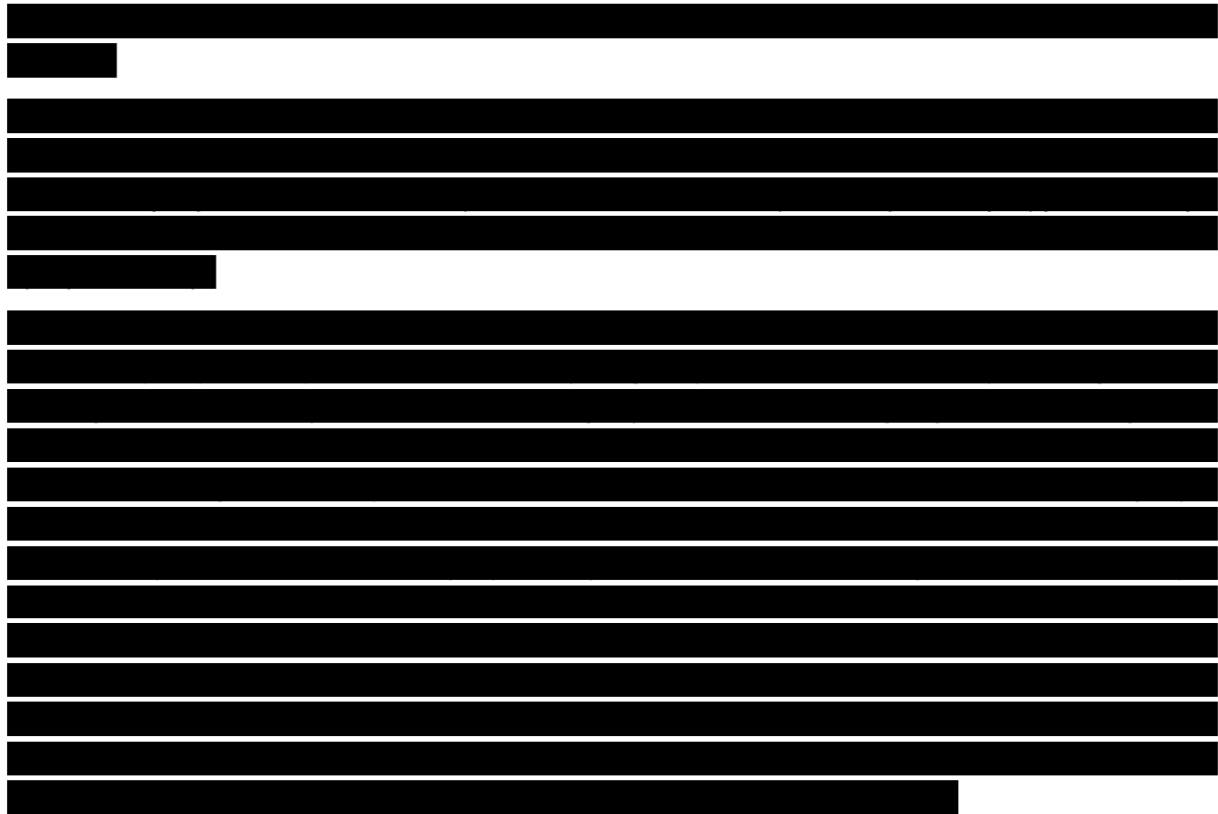
Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji. Uzupelnienie wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie analizy ekonomicznej (por. AE Verzenios).

### Uwaga AOTMiT:

■ Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

### Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

[Redacted response text]



**Uwaga AOTMiT:**

7. Dokument elektroniczny do AE dostarczony przez wnioskodawcę nie umożliwia powtórzenia wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W załączonym dokumencie w zakładce wyniki we wszystkich wierszach występuje błąd (#ARG), ponadto po uruchomieniu modelu pojawia się komunikat o wystąpieniu błędu.

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

Problem opisywany przez Analityków Agencji wynika z odmiennych ustawień separatorów systemowych standardowo stosowanych w Polsce w stosunku do przyjętych w modelu ekonomicznym. W celu właściwego wyświetlenia wyników w modelu ekonomicznym konieczne jest przyjęcie znaku „.” jako separatora dziesiętnego. W tym celu należy podążyć następującą ścieżką poleceń. W arkuszu kalkulacyjnym należy wybrać ze wstążki:

**plik -> opcje -> zaawansowane -> opcje edycji -> separator dziesiętny**

---

<sup>5</sup> koszt wykonania podstawowego badania genetycznego w chorobach nowotworowych (kod świadczenia: 5.53.01.0005001) - Zarządzenie 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2022 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

Po wykonaniu wspomnianych czynności panel ustawień powinien wyglądać następująco:

Użyj separatorów systemowych

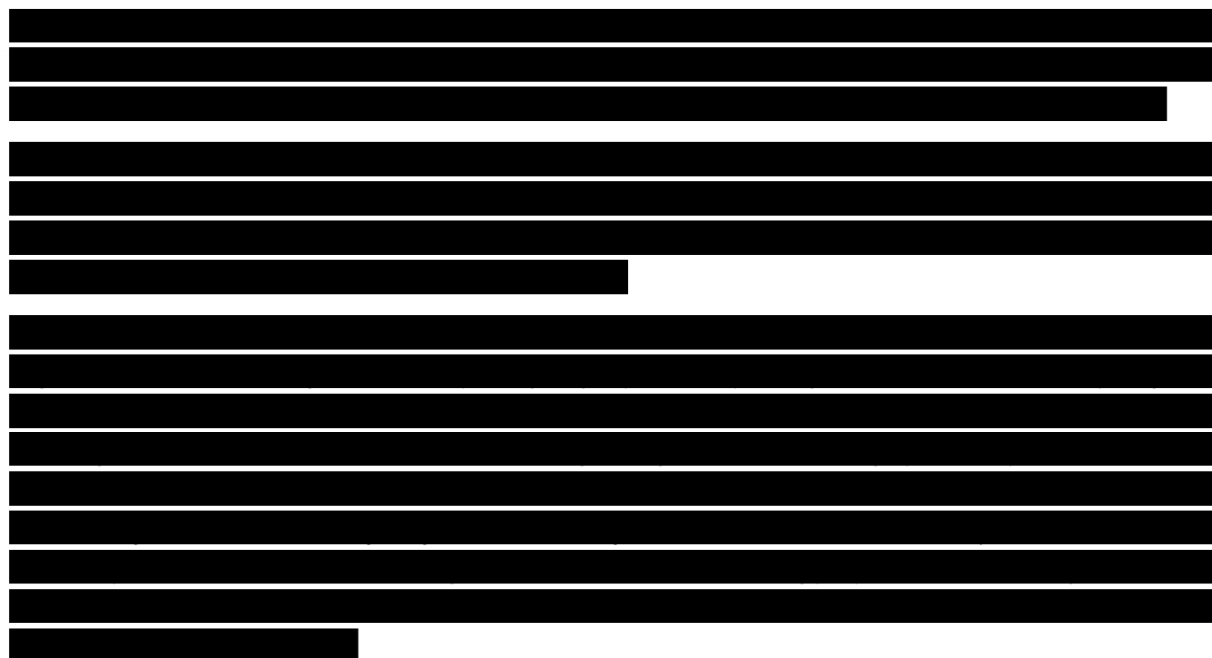
Separator dziesiętny:

Separator tysięcy:

**Uwaga AOTMiT:**

8. Analiza wrażliwości wykonana w ramach AE nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**



Poniżej (por. Tab. 2) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

**Tab. 2. Uzupełnienie treści dokumentu AE.**

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
5. Opis przeprowadzenia przeglądów systematycznych dotyczących: analiz ekonomicznych oraz wartości użyteczności stanów zdrowia, nie zawiera wskazania liczby osób przeprowadzających ww. przeglądy, przez co nie są spełnione warunki przeprowadzenia przeglądów systematycznych (§ 5 ust. 1 pkt 3 oraz § 5 ust. 8 pkt Rozporządzenia).	AE, rozdz. 6., str.: 77 i rozdz. 7., str.: 92.
6. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której	AE, rozdz. 2.6.7.1 i 2.6.7.2, str. 50-52.

<p>mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia</p> <p>[Redacted]</p>	
<p>7. Dokument elektroniczny do AE dostarczony przez wnioskodawcę nie umożliwia powtórzenia wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W załączonym dokumencie w zakładce wyniki we wszystkich wierszach występuje błąd (#ARG), ponadto po uruchomieniu modelu pojawia się komunikat o wystąpieniu błędu.</p>	<p>n.d.</p>
<p>8. Analiza wrażliwości wykonana w ramach AE nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p>	<p>AE, rozdz. 2.8.1. i 2.8.2., str. 64-65. oraz rozdz. 2.4.2.1., str. 16-18.</p>

AE – analiza ekonomiczna

## 2.3 Analiza wpływu na budżet

### Uwaga AOTMiT:

9. Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowego oszacowania rocznej liczebności populacji: docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1b Rozporządzenia). W AWB wnioskodawcy w ramach oszacowania populacji docelowej uwzględniono udziały wnioskowanej technologii w rynku, natomiast populacja docelowa dotyczy wszystkich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

### Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwaga AOTMiT:**

10. Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowego oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1c Rozporządzenia). Technologię lekową stanowią: leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

Wnioskowaną technologię lekową stanowi abemacyklib, który jest obecnie refundowany w ramach Programu Lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) lub w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi).

[Redacted text block]

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwaga AOTMiT:**

[REDACTED] AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). [REDACTED]

[REDACTED]

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

Ze względu na fakt, że uwaga ta pokrywa się z uwagą nr 6 dotyczącą analizy ekonomicznej, odpowiedź zawarto w punkcie 6.

**Uwaga AOTMiT:**

13. W AWB wnioskodawcy oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia). [REDACTED]

[REDACTED]

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwaga AOTMiT:**

14. Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczную identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

[REDACTED]

[REDACTED]. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali powyższych publikacji, a w ramach analiz wnioskodawcy nie wskazano, że ww. dokumenty są materiałami niepublikowanymi.

**Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

Wymienione przez Agencję opracowania stanowią niepublikowane źródła danych klinicznych, które wykorzystano przy modelowaniu parametrów klinicznych, o czym mowa

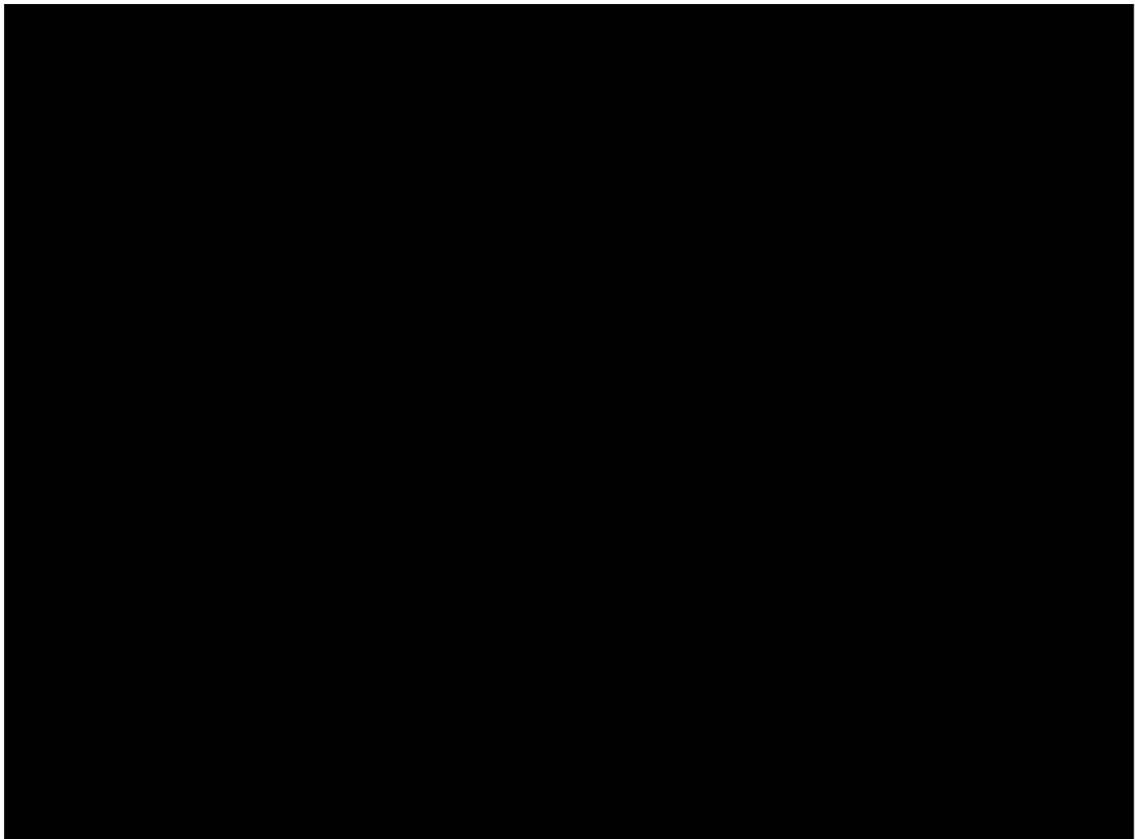
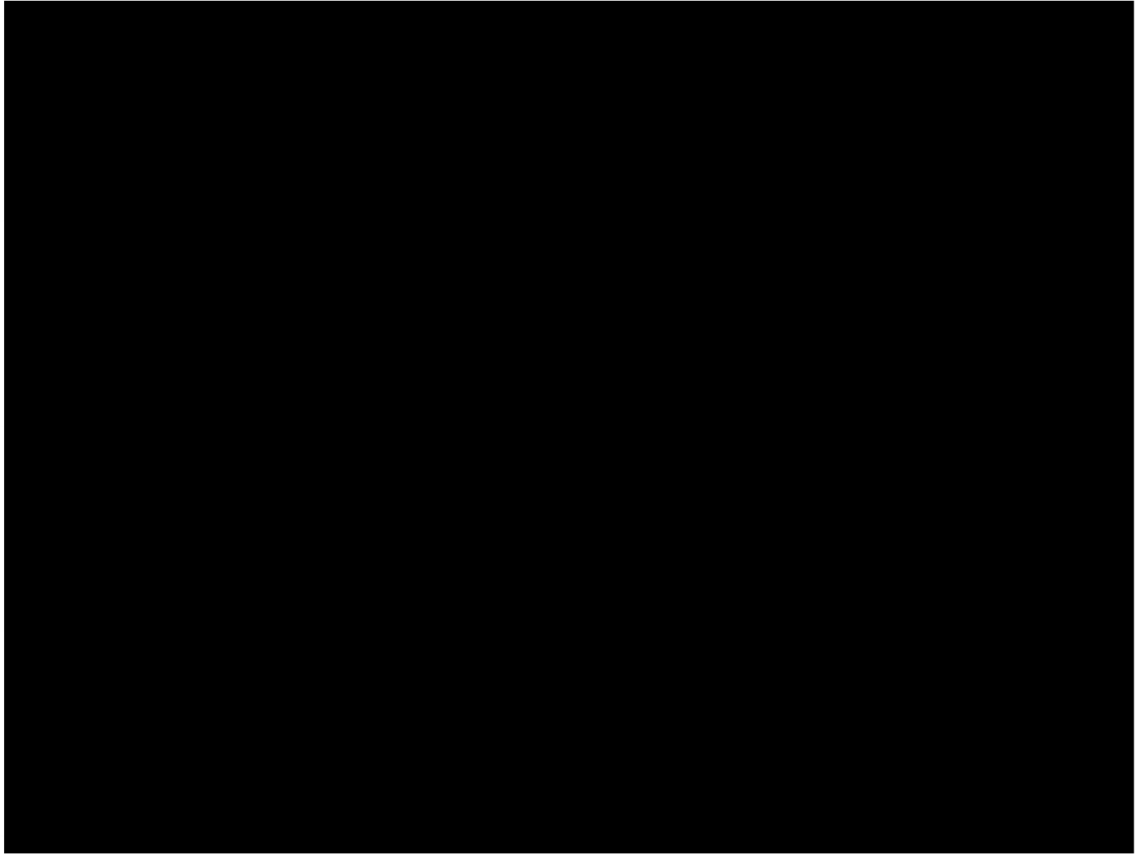
---

<sup>6</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/157/RPT/20200729\\_WOT\\_Nerlynx\\_RDTL\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/157/RPT/20200729_WOT_Nerlynx_RDTL_BIP.pdf)

m.in. w rozdz. 2.4. analizy ekonomicznej [AE Verzenios] oraz przy ustalaniu struktury leczenia w analizie BIA, o czym mowa m.in. w rozdz. 3.2.1 analizy wpływu na budżet [BIA Verzenios].

W załączeniu do uzupełnienia Wnioskodawca przekazuje wskazane przez Agencję dokumenty:

[Redacted content]



Z kolei opracowanie Tresiba (insulina degludec) w leczenie cukrzycy. Analiza ekonomiczna. 2016 zostało zaczerpnięte i jest dostępne na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Tab. 4. Uzupełnienie treści dokumentu AWB.**

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
<p>9. Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowego oszacowania rocznej liczebności populacji: docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1b Rozporządzenia). W AWB wnioskodawcy w ramach oszacowania populacji docelowej uwzględniono udziały wnioskowanej technologii w rynku, natomiast populacja docelowa dotyczy wszystkich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>AWB, rozdz. 2.2.1., Tab. 8, str.12. oraz rozdz. 2.5. Tab. 15, str. 15.</p>
<p>10. Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowego oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1c Rozporządzenia). Technologię lekową stanowią: leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.</p>	<p>BIA, rozdz. 2.3., str. 14.</p>
<p>[Redacted content]</p>	<p>BIA, rozdz. 4.1. str. 31. rozdz. 4.2. str. 31-33. rozdz.</p>

<p>[REDACTED]</p>	
<p>12. AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). [REDACTED]</p>	<p>Odpowiedź na uwagę 6. str. 8.</p>
<p>13. W AWB wnioskodawcy oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia) [REDACTED]</p>	<p>Odpowiedź na uwagi 9. i 10. str. 11-13</p>
<p>14. Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają danych bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia). [REDACTED]</p> <p>Analitycy Agencji nie zidentyfikowali powyższych publikacji, a w ramach analiz wnioskodawcy nie wskazano, że ww. dokumenty są materiałami niepublikowanymi..</p>	<p>n.d.</p>

BIA – analiza wpływu na budżet;

## 2.4 Pozostałe uwagi do analiz

### Uwaga AOTMiT:

Zwracam się także z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach, w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji, skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.

Ponadto zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację danych dotyczących wysokości progu opłacalności, a także uwzględnienie publikacji: Toi M., Boyle F., Im Y-H., et al.:

Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1. *The Oncologist*, 2022, XX, 1-5; <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac234>, opublikowanej po dacie złożenia wniosku.

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

#### **Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:**

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą aktualizacji danych dotyczących wysokości progu opłacalności. Uzpełnienie wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie analizy ekonomicznej (por. AE Verzenios).

W przypadku wskazanej przez Agencję publikacji *Toi M., Boyle F., Im Y-H., et al.: Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1. The Oncologist*, 2022, XX, 1-5; <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac234>. aktualizacja wyników analizy nie była konieczna, ponieważ w dokumencie analizy klinicznej w rozdziale dotyczącym analizy skuteczności eksperymentalnej Wnioskodawca posługiwał się ww. opracowaniem jeszcze przed jego oficjalną publikacją. Dlatego w ramach uzupełnienia we właściwych miejscach w dokumencie AKL źródło oznaczone jako „Dane Wnioskodawcy” zastąpiono odniesieniem do publikacji *Toi 2022*.

Poniżej (por. Tab. 4) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentów, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

**Tab. 5. Uzpełnienie treści dokumentów w zakresie pozostałych uwag.**

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
<p>Zwracam się także z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach, w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nie-przekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji, skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.</p> <p>Ponadto zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację danych dotyczących wysokości progu opłacalności, a także uwzględnienie publikacji: <i>Toi M., Boyle F., Im Y-H., et al.: Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1. The Oncologist</i>, 2022, XX, 1-5; <a href="https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac234">https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac234</a>, opublikowanej po dacie złożenia wniosku.</p> <p>Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.</p>	<p>Analiza AE, rozdz. 3.1, Tab. 67. oraz AKL, rozdz. 6, str. 39-43. rozd. 7, str. 44-47.</p>

AKL – analiza kliniczna; AE – analiza ekonomiczna;

# Spis tabel

Tab. 1. Uzupelnienie treści dokumentu AKL.....	8
Tab. 2. Uzupelnienie treści dokumentu AE.....	12
Tab. 3. Podsumowanie oszacowań populacji.....	14
Tab. 4. Uzupelnienie treści dokumentu AWB.....	20
Tab. 5. Uzupelnienie treści dokumentów w zakresie pozostałych uwag.....	22



# Bibliografia

- Martin 2022** Martin M., Hegg R., Kim SB., et al.: Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neo-adjuvant Chemotherapy: a Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*; 2022; Volume 0, Issue 0, pp. 1190-1194
- Paluch-Shimon 2022** Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., et al.: 63P Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2- high-risk early breast cancer. *Annals of oncology*; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S151
- Rugo 2021** Rugo H., O'Shaughnessy J., Song C., et al.: Safety outcomes from monarchE: Phase 3 study of abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high risk, early breast cancer. *Breast*; 2021, Volume 56, Issue 0, pp. S23-S24
- Toi 2022** Toi M., Boyle F., Im Y., et al.: H59MO Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): efficacy results in monarchE cohort 1. *Annals of oncology*; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S149
- Tolaney 2021** Tolaney S.M., Fallowfield L., Kaufman P.A., et al.: eMonarcHER: a phase 3 study of abemaciclib plus standard adjuvant endocrine therapy in patients with HR+, HER2+, nodepositive, high-risk early breast cancer. *Journal of clinical oncology*; 2021; Volume 39, Issue 15, pp
- 127/2022/DSOZ** Zarządzeniem nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, zał. 2.
- Uchwała nr 3/2022/IV NFZ** Uchwała nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.  
<https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html>, dostęp: 2022.03.18
- APD Verzenios** ██████████, Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, Analiza problemu decyzyjnego
- AKL Verzenios** ██████████, Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, Analiza kliniczna
- AE Verzenios** ██████████ Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, Analiza ekonomiczna:
- BIA Verzenios** ██████████ Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią,