

**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>	WS.4231.3.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 0590154932512 w ramach programu lekowego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.

*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](mailto: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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl) po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**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:**

.....Dawid Grzeszczuk.....

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

<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 2022 r., poz. 463 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, 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, poz. 1285 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 ...**AWA Nr WS.4231.3.2022**.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 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 wiązą 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.

.....

Pełnienie funkcji Kierownika ds. farmakoekonomiki i danych praktyki klinicznej w MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

.....

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

**13.01.2023, Dawid Grzeszczuk**

/dokument podpisany elektronicznie/

**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**

**13.01.2023, Dawid Grzeszczuk**

/dokument podpisany elektronicznie/

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.2, s.15-16	<p><u>Analiza weryfikacyjna, s.15:</u></p> <p>„Poniżej przedstawiono oszacowania własne Agencji dotyczące zachorowalności według połączonych danych (...). Procedura przygotowania danych obejmowała: (1) wyznaczenie zbioru pacjentów pierwszorazowych z lat 2015-2019, (2) segmentację pacjentów pierwszorazowych ze względu na rodzaj nowotworu (nieprzerzutowy, przerzutowy) i fenotyp (ER+, ER-, HER2+, HER2-). Rodzaj nowotworu identyfikowano ścieżką leczenia pacjenta i ramowym czasem realizacji zdefiniowanych etapów terapii. Ponieważ status fenotypowy nie jest raportowany w żadnym z dostępnych źródeł danych populacyjnych w Polsce, identyfikacja fenotypu raka piersi opierała się w pełni na leczeniu specyficznym dla danego fenotypu. Zespół badawczy zdefiniował cztery kategorie fenotypowe raka piersi: ER-/HER2-; ER-/HER2+; ER+/HER2-; ER+/HER2+ w badanej kohorcie.”</p> <p><u>Uwaga wnioskodawcy</u></p> <p>Oszacowania własne AOTMiT oparte na danych NFZ i KRN za lata 2018-2019 oraz wniosek, że (cyt.): „istnieje ryzyko, że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, charakteryzującej się gorszym rokowaniem niż populacja badana, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-522” są niepoprawne, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populacja analizowana przez AOTMiT na podstawie danych NFZ i KRN nie odzwierciedla populacji potencjalnie kwalifikowanej do leczenia pembrolizumabem</b></li> </ul> <p>Populacja wyszczególniona przez Agencję cechuje się dużą heterogenicznością, na co wskazuje choćby raportowany zakres wieku (13-100 lat). Wielu pacjentów z określonej przez AOTMiT grupy chorych nie spełniłoby kryteriów włączenia do badania KN-522, a tym bardziej do wnioskowanego programu lekowego, dodatkowo zawężonego restrykcyjnymi kryteriami.</p> <p>Wysoka średnia wieku i duży odsetek chorych w wieku ≥65 w oszacowaniach Agencji pociąga za sobą gorszy ogólny stan sprawności w wyłonionej grupie oraz większy odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. W konsekwencji wielu z tych chorych zostałoby wykluczonych z programu lekowego lub badania KN-522 ze względu na stan sprawności wg WHO/ECOG, zaawansowanie nowotworu, wydolność narządową, inne istotne schorzenia współistniejące czy przeciwwskazania do stosowania pembrolizumabu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oszacowania AOTMIT cechują się poważnymi ograniczeniami metodyki</b></li> </ul> <p>Metodyka oszacowania populacji chorych z TNBC przyjęta przez AOTMiT niesie wysokie ryzyko błędu w dokładnym określeniu tej grupy chorych, tym samym niepoprawne jest na tej podstawie wyciąganie wniosków. Populację docelową AOTMiT wyszczególnił na podstawie ścieżki leczenia i ramowego</p>

	<p>czasu realizacji etapów terapii. Dodatkowo identyfikacja podgrupy z trójjemnym rakiem piersi (TNBC) opierała się w pełni na leczeniu specyficznym dla danego fenotypu. Tymczasem chemioterapia w leczeniu okołoperacyjnym stosowana jest nie tylko w TNBC. Ma ona samodzielne zastosowanie w typie ER-, a z innymi lekami również w innych typach rakach piersi. Potwierdzają to cytowane przez Agencję wytyczne PTOK 2020, albowiem zalecenia dla chemioterapii są sformułowane ogólnie dla raka piersi.</p> <p>Chcemy zwrócić uwagę, iż AOTMiT już raz wskazał, że na bazie dostępnych w Polsce danych rzeczywistych niemożliwe jest precyzyjne określenie populacji chorych z TNBC – miało to miejsce w odniesieniu do populacji pacjentów z trójjemnym rakiem piersi (TNBC) w Analizie weryfikacyjnej dla leku Tecetrig w kwietniu 2022 r. (OT.4331.70.2019):</p> <p><i>Zwrócono uwagę, że <b>obecnie nie ma żadnej możliwości na identyfikację pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji. Przyczyną tego stanu 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.</b></i></p> <p>Ponadto, trójjemny rak piersi charakteryzuje się brakiem <u>dwóch receptorów hormonalnych</u>, tj. estrogenowego (ER) i progesteronowego (PR), oraz brakiem nadekspresji receptora HER-2. Tymczasem oszacowania Agencji przeprowadzono dla raka piersi ER-/HER2-, z pominięciem dodatkowego zawężenia do PR-. Cytując za Piekarski 2005<sup>6</sup>:</p> <p><i>Rozkład fenotypów ER/PR u chorych na raka piersi określony przez EORTC Receptor and Biomarker Group (RGB) był następujący: (...) raki <b>ER-/PR+/</b> stanowiły u kobiet przed menopauzą 12 proc., a po menopauzie 1proc. (...) wszystkich badanych raków piersi.</i></p> <p>W związku z tym nieuwzględnienie w szacunkach statusu receptora progesteronowego sprawia, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przedstawiona przez Agencję charakterystyka chorych nie odnosi się precyzyjnie do wnioskowanego wskazania;</li> <li>2) wszelkie szacunki populacyjne Agencji są obarczone kolejnym błędem powodującym przeszacowanie liczebności populacji docelowej.</li> </ol> <p>Podsumowując, oszacowania własne AOTMiT oraz wyciągnięty wniosek o ryzyku mniejszej skuteczności pembrolizumabu w polskiej populacji z wczesnym TNBC są niepoprawne.</p>
4.3, s.32-33	<p><u>Analiza weryfikacyjna, s. 32, 33</u></p> <p><i>„W opinii analityków Agencji nie jest pewne czy wyniki badania klinicznego pozwalają na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce.”</i></p>

<sup>6</sup> <https://www.termedia.pl/Estrogen-and-progesterone-receptors-in-breast-cancer-8211-the-current-state-of-knowledge,3,4111,1,1.html>  
(dostęp: 12.01.2023)

„Istnieje ryzyko, że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, charakteryzującej się gorszym rokowaniem niż populacja badana, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-522.”

Uwaga wnioskodawcy

**W badaniu KN-522 brali udział polscy chorzy z 8 dużych ośrodków** (Mazowiecki Szpital Onkologiczny, Wieliszew, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Gliwice, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka , Bydgoszcz, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka, Bydgoszcz, Szpital Morski im. PCK. Szpitale Pomorskie Sp. Z o.o, Gdynia, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Kraków, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław). **Świadczy to o reprezentacji polskiej populacji w wynikach badania KN-522.**

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne III fazy są najbardziej wartościowym pierwotnym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie leków. Podlegają one rygorystycznej, wieloetapowej kontroli od chwili powstania projektu badania, przez opracowanie protokołu, aż po przeprowadzenie badania i sprawozdanie wyników. Wyniki takich badań są przedmiotem krytycznej recenzji medycznej i statystycznej. To właśnie na podstawie wyników badań klinicznych podejmowane są na całym świecie decyzje refundacyjne.

Wnioskodawca uważa za niewłaściwe przedstawianie porównania wyników najwyższej jakości danych pierwotnych z oszacowaniami Agencji, a tym bardziej wnioskowania na tej podstawie o wątpliwej skuteczności jakiegokolwiek leku w polskiej populacji. Niejasna metodyka, błędna definicja populacji docelowej i brak walidacji wyników przez ekspertów klinicznych skutkują niską wiarygodnością oszacowań AOTMiT i sprawiają, że porównanie przedstawione przez Agencję jest nie tylko wątpliwe, ale także niepoparte dowodami zgodnymi z zasadami *Evidence-Based Medicine*.

Analiza przedstawiona przez AOTMiT prowadzi do nieprawdziwych wniosków i może budzić nieuzasadnione wątpliwości pacjentów oraz środowiska medycznego co do korzyści z terapii pembrolizumabem w okołoperacyjnym TNBC. W rozważaniach Agencji pominięto fakt, iż chorzy leczeni w ramach programu lekowego będą musieli spełnić określone kryteria włączenia, spójne z kryteriami badania KN-522. Nie ma więc podstaw, by kwestionować skuteczność pembrolizumabu u polskich chorych (patrz uwaga 1).

Tym samym, biorąc pod uwagę wszystkie powyższe argumenty, wnosimy o usunięcie z przestrzeni publicznej cytowanych wniosków o ryzyku niższej skuteczności pembrolizumabu w populacji polskiej w porównaniu do tej obserwowanej w badaniu klinicznym Keynote-522.

Analiza weryfikacyjna, s. 18, 31

3.4.1, s.18  
4.3, s.31

Agencja w AWA powołując się na zalecenia ASCO wskazuje, iż „pembrolizumab może prowadzić do występowania ciężkich i trwałych zdarzeń niepożądanych.” (s.18)

Ponadto w AWA na s.31 Agencja wskazuje, że „Potrzebę poszerzenia analizy uzasadniały, zarówno rekomendacje kliniczne (...), ASCO 2022), jak i stopień utraty pacjentów z badania (...); w grupie pembrolizumabu przerwanie udziału w badaniu w większości dotyczyło fazy terapii neoadjuwantowej i wynikało z wystąpienia zdarzeń niepożądanych)”.

#### Uwaga wnioskodawcy

Stwierdzenie ASCO dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAE) zostało przez Agencję wyrwane z kontekstu i uogólnione do wszelkich zdarzeń niepożądanych.

Pomimo, iż w wytycznych ASCO<sup>7</sup> poruszono kwestię zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym, **rekomendacja w odniesieniu do stosowania pembrolizumabu jest pozytywna**. W celu zarządzania tymi zdarzeniami wytyczne ASCO odsyłają do własnych zaleceń dotyczących postępowania w przypadku irAE u pacjentów leczonych inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego<sup>8</sup>. Kwestia irAE nie jest zatem czymś nowym i nieznanym, i nie dotyczy jedynie pembrolizumabu.

**W badaniu Keynote-522 nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem pembrolizumabu**, w tym irAE i reakcjami związanymi z wlewem dożylnym – czyli zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem cytowanych przez Agencję wytycznych ASCO.

Dodatkowo w badaniu raportowano **porównywalną jakość życia w obu grupach leczenia**, co wskazuje, że pomimo zdarzeń niepożądanych, nie wpływały one na ocenę stanu zdrowia chorego.

- PRZERYWANIE LECZENIA Z POWODU WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Pomimo częstszego przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w badaniu KN-522 wykazano przewagę pembrolizumabu w odniesieniu do parametrów dotyczących oceny skuteczności zastosowanej terapii. Ponadto poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia nie wskazywały na żaden trend czy nowe sygnały bezpieczeństwa (występowały przeważnie u <1% uczestników).

- OPINIE AGENCJI MIĘDZYNARODOWYCH NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA PEMBROLIZUMABU

Należy zwrócić uwagę na pozytywne decyzje refundacyjne wielu zagranicznych Agencji HTA:

- Zgodnie z rekomendacją **NICE** „Eksperti ds. pacjentów wyjaśnili, że dodatkowe zdarzenia niepożądane związane z dodaniem pembrolizumabu są możliwe do kontrolowania, a potencjalne korzyści z leczenia znacząco przewyższają potencjalne zdarzenia niepożądane”<sup>9</sup>.

<sup>7</sup> <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00503?role=tab> (dostęp: 12.01.2023)

<sup>8</sup> <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01440> (dostęp: 12.01.2023)

<sup>9</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA851> (dostęp: 12.01.2023)

- **CADTH** w swojej rekomendacji również zawarło wnioski z wypowiedzi pacjentów stosujących pembrolizumab. Respondenci, „którzy otrzymywali pembrolizumab, stwierdzili, że leczenie było skuteczne i poprawiło jakość ich życia, przy tolerowanych lub minimalnych skutkach ubocznych” i „że poleciliby pembrolizumab innym chorym z TNBC”. Eksperti kliniczni z kolei zwrócili uwagę na akceptowalny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w praktyce oraz że większość onkologów ma doświadczenie w stosowaniu pembrolizumabu w innych wskazaniach i znane są im zdarzenia niepożądane związane z jego stosowaniem. Stwierdzili również, że w przypadku refundacji leku byłaby to preferowana przez nich opcja lecznicza w tym wskazaniu<sup>10</sup>.
- Również **HAS** uznało profil pembrolizumabu za akceptowalny<sup>11</sup>.
- **G-BA** stwierdziło, że korzyści kliniczne z zastosowania pembrolizumabu przewyższają ryzyko związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych<sup>12</sup>.

- **POLSKIE DOŚWIADCZENIE KLINICZNE W STOSOWANIU PEMBROLIZUMABU**

Polscy lekarze posiadają wieloletnie doświadczenie w stosowaniu pembrolizumabu. Jest on refundowany w Polsce od 2016 roku, a obecnie dostępny w ramach trzech programów lekowych (B.6., B.52., B.59.). Zgodnie z najnowszymi danymi NFZ (Uchwała Nr 11/2022/IV Rady NFZ) **pembrolizumab zastosowano w 2021 roku u ponad 3 tys. chorych**. Grupa ta nie obejmuje jeszcze programu lekowego B.52.

- **ŚWIATOWE DOŚWIADCZENIE KLINICZNE W STOSOWANIU PEMBROLIZUMABU**

Od momentu zarejestrowania leku Keytruda, na całym świecie podano pacjentom przeszło [redacted] cykli terapii, w tym ponad [redacted] w ostatnim raportowanym okresie. Przekłada się to niemal [redacted] pacjentolat obserwacji i praktycznych doświadczeń klinicystów z pembrolizumabem w ponad 8-letnim horyzoncie.

Cykle (podania)		Pacjentolata terapii	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: dane wewnętrzne wnioskodawcy

Tak powszechne stosowanie pembrolizumabu świadczy o uznanych korzyściach z terapii przewyższających potencjalne ryzyko związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Natomiast fakt, że [redacted] wszystkich cykli podano tylko w ostatnim raportowanym okresie jest najlepszym dowodem na aktualny poziom zaufania do leku Keytruda na całym świecie.

<sup>10</sup> <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-3> (dostęp: 12.01.2023)

<sup>11</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3396878/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein-triple-negatif](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396878/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein-triple-negatif) (dostęp: 12.01.2023)

<sup>12</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9106/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9106/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_TrG.pdf) (dostęp: 12.01.2023)



5.3.2 s. 37	<p>5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu (AWA, s. 37)</p> <p>Oszacowania Agencji przy zmienionych założeniach nie wpływają na wnioski z analizy — wynik analizy pozostaje znaczenie poniżej progu opłacalności kosztowej. Pembrolizumab pozostaje efektywny kosztowo, nawet przyjmując skrajne i mało prawdopodobne założenia Agencji.</p>
5.3.1, s. 37	<p><u>Analiza weryfikacyjna, s.37</u></p> <p>W AWA wskazano, iż „<i>Analiza wnioskodawcy w żadnym ze scenariuszy nie szacuje wyników z uwzględnieniem zanikania efektu pembrolizumabu (ang. treatment effect waning) i zrównania ryzyka wystąpienia zdarzeń między ramionami badania w dalszym horyzoncie analizy, np. 5-, 10-letnim.</i>”</p> <p><u>Uwaga wnioskodawcy</u></p> <p>Wspomniany przez AOTMiT scenariusz nie ma umocowania w wiedzy medycznej. Nie istnieją naukowe podstawy, by sądzić, że zjawisko zanikania efektu pembrolizumabu w ogóle występuje. Jest to związane z mechanizmem działania tego leku, który mobilizuje ludzki układ odpornościowy do samodzielnego identyfikowania i zwalczania nowotworu. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy efekt terapeutyczny pembrolizumabu utrzymuje się przez wiele lat, co jest udowodnianie z wydłużającą się obserwacją w wielu badaniach klinicznych, przekraczającą w niektórych przypadkach 7 lat.</p>
6.1.2, s.41	<p><u>Analiza weryfikacyjna, s.41</u></p> <p>W AWA wskazano, iż „<i>Zastrzeżenia Agencji budzi oszacowanie liczebności populacji docelowej głównie na podstawie opinii ekspertów z pominięciem dowodów naukowych o wyższej klasyfikacji, np. badań populacyjnych i danych międzynarodowych baz i danych NFZ (RWD).</i>”</p> <p><u>Uwaga wnioskodawcy</u></p> <p>Wiarygodne oszacowanie populacji w oparciu o dane NFZ jest niemożliwe w związku z ograniczeniami danych wykorzystanych w tym celu przez Agencję oraz cytowaną opinią analityków Agencji z AWA Tecentriq 2022 (patrz: uwaga pierwsza).</p> <p>Odnosząc się do wykorzystania danych RWD, należy podkreślić, że odsetek pacjentów w stadium choroby wczesnym i miejscowo zaawansowanym został zaczerpnięty z publikacji Pogoda 2020, która jest źródłem polskich danych RWD na temat rozpowszechnienia stopni zaawansowania trójjemnego raka piersi – w przeciwieństwie do przyjętych przez AOTMiT danych z amerykańskiej bazy SEER. Co więcej, odsetek pochodzący z publikacji RWD Pogoda 2020 został potwierdzony przez panel krajowych ekspertów.</p>
Tabela 31., s. 44	<p>W obliczeniach własnych Agencji (rozdz. 6.3.3) przyjęto średnią „odsetka pacjentów wchodzących do programów lekowych w pierwszych dwóch pełnych</p>

	<p><i>latach refundacji względem maksymalnej liczby pacjentów włączanej w latach 2019-2021 (B.50, B.53, B.56, B.58, B7.72, B.79) na podstawie danych NFZ” (AWA, s. 44)</i></p> <p>Dla określenia odsetka pacjentów z populacji docelowej, który realnie rozpocznie leczenie nowo refundowaną terapią, istotne jest wzięcie pod uwagę szeregu czynników, takich jak: specyfika danej choroby, ścieżka pacjenta, dostępne alternatywne terapie, możliwości systemowe i inne.</p> <p>Zasugerowany przez Agencję odsetek pacjentów wchodzących do programu w dwóch pierwszych latach analizy nie jest możliwy do uzyskania, a sposób jego oszacowania przez Agencję jest obarczony szeregiem ograniczeń:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Przyjęte przez AOTMiT terapie obejmowały różne obszary terapeutyczne, w tym leczenie hematologiczne o całkowicie odmiennej specyfice.</li> <li>2) Część z programów lekowych ujętych przez AOTMiT w celu prognozowania zdobywania udziałów w ogóle nie obejmuje żadnej terapii stosowanej we wczesnych stadiach choroby z intencją wyleczenia.</li> <li>3) Niektóre z programów lekowych wziętych pod uwagę przez AOTMiT (m.in. PL B.79) nie były aktualizowane przez ostatnie 7 lat, w czasie których otoczenie refundacyjne i świadomość onkologiczna uległy diametralnej zmianie.</li> <li>4) Dobór programów przez AOTMiT został przeprowadzony w sposób niesystematyczny i pozbawiony merytorycznego uzasadnienia.</li> </ol> <p>Zwracamy również uwagę na odsetek pacjentów z TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium (T1c N1-2, T2-4 N0-2) przyjęty w oszacowaniu Agencji (AWA, s. 44)</p> <p>Pomimo dostępnych polskich danych RWD (Pogoda 2020) o odsetku chorych z TNBC wysokiego ryzyka w stadium II i III w wysokości 75%, analitycy Agencji do własnego oszacowania populacji przyjęli odsetek znacząco wyższy – na poziomie 92,91%, pochodzący z amerykańskiej bazy danych.</p> <p>Podsumowując, oszacowania przeprowadzone przez analityków Agencji wydają się być znacznie mniej prawdopodobne niż przedstawione w wariantcie podstawowym analizy złożonej przez Wnioskodawcę. Tym samym nie powinny być podstawą do wnioskowania o realnych obciążeniach płatnika w związku z finansowaniem pembrolizumabu.</p>
6.3.3, s.43	<p>Komentując relatywny wzrost wyników obliczeń własnych względem wariantu podstawowego wnioskodawcy analitycy posłużyli się niewłaściwymi wielkościami:</p> <p><i>Przyjęcie alternatywnych założeń wiązało się ze wzrostem oszacowanych kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet o ██████ w pierwszym roku refundacji ██████ ██████ oszacowanych przez</i></p>



(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

\* 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.