

**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>	AOTMiT-OT-4351-51/2015
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu 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:**

**Wiktor Janicki**

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”, AWA o nr: AOTMiT-OT-4351-51/2015.

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej :  
Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”, AWA o nr: AOTMiT-OT-4351-51/2015.
- 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 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.

.....  
 .....  
 .....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Roche Polska Sp. z o.o.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** .....

  
 Wiktor Janicki  
 Członek Zarządu

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.2.1.1 s.31, Rozdz. 8 s. 54	<p>„Należy zwrócić uwagę, że w przypadku przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść pertuzumabu u pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych, ale u pacjentów z przerzutami poza narządy trzewne nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic”</p> <p>„Ponadto należy zwrócić uwagę, że w programie lekowym w kryteriach włączenia nie odniesiono się do obecności przerzutów do narządów trzewnych. Może mieć to znaczenie dla skuteczności leczenia, gdyż w badaniu CLEOPATRA w przypadku przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść pertuzumabu u pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych, ale u pacjentów z przerzutami poza narządy trzewne nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.”</p> <p>Interpretując przytoczone powyżej uwagi AOTMiT, sugerujące odmienną skuteczność leczenia pertuzumabem w subpopulacji chorych z i bez przerzutów do narządów trzewnych, należy mieć na uwadze poważne ograniczenia metodologiczne ewentualnych wniosków wyprowadzanych z analiz przeprowadzanych w podgrupach z badania RCT. Zgodnie z wielokrotnie przywoływanymi w Wytocznych AOTMiT - wytycznymi <i>Cochrane Collaboration</i> wyniki analiz w podgrupach, mogą prowadzić do fałszywych wniosków (<i>Cochrane Handbook v.5.1.0</i>, rozdz. 9.6.2 i 9.6.3.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wnioski płynące z analiz podgrup są wynikami porównań nierandomizowanych („<i>Subgroup analyses are observational by nature and are not based on randomized comparisons</i>” - rozdz. 9.6.2),</li> <li>- Związane są ze wzrostem ryzyka uzyskania wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych („<i>False negative and false positive significance tests increase in likelihood rapidly as more subgroup analyses are performed</i>” - rozdz. 9.6.2),</li> <li>- Prezentowanie wyników w podgrupach jako ostatecznych wniosków związane jest w sposób oczywisty z ryzykiem odmówienia choremu dostępu do skutecznej terapii („<i>If their findings are presented as definitive conclusions there is clearly a risk of patients being denied an effective intervention or treated with an ineffective (or even harmful) intervention</i>” - rozdz. 9.6.2);</li> <li>- W szczególności niewłaściwym postępowaniem jest porównywanie wyników testu istotności statystycznej różnic w poszczególnych subpopulacjach („<i>In particular, statistical significance of the results within separate subgroup analyses should not be compared</i>” – rozdz. 9.6.3.1).</li> </ul> <p>W odniesieniu do wyników badania CLEOPATRA uzyskanych w podgrupach chorych zdefiniowanych w zależności od obecności lub braku przerzutów do narządów trzewnych pragnę podkreślić, że przedłożona analiza kliniczna zawierała komentarz wskazujący na istotne ograniczenia wyników analiz w podgrupach, jednak pełna informacja na ten temat nie została przedstawiona w analizie weryfikacyjnej. Rada Przejrzystości wydając pierwsze Stanowisko na temat zasadności refundacji pertuzumabu w 2013 roku mogła zatem nie zostać zapoznana z następującymi, istotnymi z punktu widzenia interpretacji wyników, uwagami metodologicznymi, wskazującymi na następujące ograniczenia wnioskowania z analizy podgrup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analiza w podgrupach badania CLEOPATRA była analizą eksploracyjną (tj. służącą generowaniu nowych hipotez a nie weryfikacji efektywności klinicznej ocenianej interwencji) i nie miała mocy do oceny statystycznej istotności różnic.</li> <li>- Procedura randomizacji w badaniu CLEOPATRA nie obejmowała stratyfikacji pacjentek ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych. Stratyfikacja populacji badanej ma na celu zachowanie równowagi rozłożenia danego czynnika pomiędzy porównywane grupy i wyeliminowanie jego działania zakłócającego wyniki badania. Brak stratyfikacji ze względu na przerzuty trzewne zwiększa zatem ryzyko wystąpienia przypadkowych różnic w rozkładzie charakterystyk wyjściowych w porównywanych ramionach leczenia w analizowanych podgrupach i w konsekwencji uzyskania przypadkowego wyniku w podgrupie.</li> <li>- Brak istotnego wyniku w podgrupie z przerzutami poza narządy trzewne nie oznacza braku rzeczywistej korzyści w takiej podgrupie. W publikacji wyników badania Cleopatra (Swain 2015) podkreślono, że ogółem wyniki uzyskane w poszczególnych podgrupach były spójne z wynikami analizy ITT, obejmującej całą badaną próbę chorych. Jak</li> </ul>

	<p>zaznaczają autorzy publikacji, podgrupa chorych bez przerzutów do narządów trzewnych była nieliczna, a analizę oparto na zaledwie na 33 zdarzeniach w obydwu ramionach. Brak stratyfikacji randomizacji pod względem obecności przerzutów trzewnych spowodował ponadto, że wyjściowo grupa placebo charakteryzowała się korzystniejszymi czynnikami prognostycznymi w porównaniu z grupą pertuzumabu – między innymi stwierdzono brak zbalansowania pomiędzy grupami czynników takich jak mediana czasu wolnego od leczenia, status receptorów hormonalnych, poziom ekspresji HER2 oraz wcześniejsze leczenie neo- lub adjuwantowe trastuzumabem. Opisane różnice w charakterystyce wyjściowej mogły mieć istotne znaczenie dla wyników uzyskanych w analizowanych podgrupach.</p> <p>W raporcie z przedrejestracyjnej oceny pertuzumabu Europejska Agencja Leków (EPAR 2013) zgodziła się z argumentacją, że określone cechy podgrupy chorych bez przerzutów do narządów trzewnych, w postaci niskiej liczebności próby (N=178) oraz biologii nowotworu, w tym przypadku związanego z niższą liczbą zdarzeń, mogą wpływać na dużą zmienność wyników w tej podgrupie, jak i prawdopodobieństwo oszacowania rzeczywistego efektu. W tej sytuacji stwierdzono, że zawężenie wskazania do stosowania pertuzumabu wyłącznie do chorych z przerzutami do narządów trzewnych byłoby niewłaściwe (<i>„In light of these considerations, a restriction of indication of pertuzumab treatment to the subgroup of patients with visceral disease status is not advisable”</i> – s. 89, EPAR 2013).</p> <p>Podobnie, żadne z międzynarodowych lub polskich towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii nie rekomenduje zawężenia stosowania pertuzumabu do chorych z przerzutami do narządów trzewnych.</p> <p>W nawiązaniu do przytoczonych powyżej argumentów metodologicznych oraz oceny wartości leku dokonanej przez EMA i towarzystwa naukowe pragnę więc zwrócić uwagę, że różnicowanie badań RCT, a wyłącznie w oparciu o brak statystycznej istotności różnicy dla jednej z podgrup, jest niezgodne z zasadami <i>Evidence-Based Medicine</i> i może prowadzić do rekomendacji i decyzji krzywdzącej dla określonej grupy chorych – w tym przypadku dla pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych. W nawiązaniu do Wytycznych AOTMiT, zalecających analizę aspektów etycznych i społecznych decyzji o refundacji (rozdz. 5.3), można zauważyć, że wykluczenie z możliwości otrzymania pertuzumabu grupy chorych bez przerzutów do narządów trzewnych, może spowodować uzasadnione protesty chorych, jak i środowisk wspierających pacjentki. Uwzględniając status rejestracji i wytyczne kliniczne, jak i brak dowodów naukowych pozwalających na stwierdzenie, że efektywność kliniczna pertuzumabu w omawianej subpopulacji jest inna, niż w populacji zgodnej z rejestracją, zawężenie refundacji do chorych z przerzutami do narządów trzewnych wytworzyłoby bowiem sytuację, w której równy dostęp do pertuzumabu nie byłby zapewniony przy jednakowych potrzebach.</p>
--	--

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

## 2. 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

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<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.

**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.

