

AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">           2017 -09- 15         </div>	
Sekretariat Główny	
lp. z kontr.wpł. ....	<i>4184</i>
liczba zał. ....	

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015  
 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
 i Taryfikacji  
 z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
 analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
 i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
<b>Numer:</b>	AOTMiT-OT-4351-27/2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leków <i>Perjeta (pertuzumab) i Herceptin (trastuzumab) w ramach programu lekowego: „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”</i>

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. 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, Członek Zarządu Roche Polska Sp. z o.o.

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

Wniosek o objęcie refundacją leków *Perjeta (pertuzumab) i Herceptin (trastuzumab) w ramach programu lekowego: „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”*

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 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  
AOTMiT-OT-4351-27/2017

~~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.

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

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 15.09.2017.

Roche Polska Sp. z o.o.

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Wiktor Janicki  
Członek Zarządu

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 35-36	<p>Według Agencji: „Największą niepewnością analizy klinicznej wnioskodawcy jest walidacja surogatowego punktu końcowego pCR (całkowita odpowiedź patologiczna), definiowanego jako brak nowotworu złośliwego lub brak nowotworu w gruczole piersiowym i węzłach chłonnych, z wynikami długoterminowymi jak EFS, jak i z wydłużeniem OS.” „Analitycy AOTMiT (...) nie uznają pCR jako zwalidowanego surogatu poprawy EFS i OS.” „ (...) według analityków Agencji związek pCR z wynikiem klinicznym jak EFS i OS powinien być udowodniony zarówno na poziomie indywidualnego pacjenta, jak i w całej populacji chorych na poziomie badania”.</p> <p><b>Uwagi do cytowanych zapisów w AWA:</b></p> <p>Analitycy Agencji, wyrażając wątpliwość wobec zasadności przyjęcia pCR jako surogatu dla istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak EFS oraz OS, powołują się na wyniki tylko jednego, wybranego badania – metaanalizy CTneoBC (<i>Cortazar 2014</i>). Autorzy tej publikacji zaznaczyli, że nie udało im się zwalidować pCR jako surogatowego punktu końcowego w ramach założonej metodologii statystycznej, jednak wskazują na szereg ograniczeń, które mogły mieć na to wpływ. Ponadto – co pominięto w AWA – wg autorów cytowanej pracy uzyskanie w badaniu klinicznym nowej terapii (nowy lek dodany do terapii standardowej) wyraźnego, bezwzględnego wzrostu częstości pCR w porównaniu z samą terapią standardową w populacji ITT prawdopodobnie oznacza, że lek ten wpływa również korzystnie na długoterminową poprawę EFS i OS („<i>In view of the substantial improvements in survival for individual patients who attain pathological complete response, we believe that if a novel agent produces a marked absolute increase in frequency of pathological complete response compared with standard therapy alone in the intention-to-treat population, that agent could also be reasonably likely to result in long-term improvements in EFS or OS</i>”, s. 8). <b>W badaniu RCT NeoSphere wykazano, że pertuzumab, stosowany jako terapia dodana do leczenia standardowego wyraźnie, w sposób istotny statystycznie i klinicznie zwiększa częstość pCR w porównaniu z samym leczeniem standardowym (NNT = 5 lub 6, w zależności od definicji pCR) – jest to więc sytuacja, w której także autorzy pracy Cortazar 2014 przewidują związek pCR z przeżyciem całkowitym i wolnym od choroby.</b> Wydaje się więc, że wnioski z cytowanej pracy zostały w AWA zastosowane nietrafnie, bez wnikliwego odniesienia do analizowanego problemu decyzyjnego.</p> <p>Jednocześnie należy mieć na uwadze, że w pracy <i>Cortazar 2014</i> analiza typu <i>trial-level</i> dla podgrupy HER2-dodatniej (na wyniki której powołuje się Agencja) miała wiarygodność ograniczoną ze względu na włączenie do tej analizy tylko jednego RCT badającego efekt terapii celowanej anty-HER2 względem standardowej chemioterapii. Z tego względu <b>znacznie bardziej wiarygodną podstawą do oceny wartości pCR jako wyniku zastępczego w ocenie skuteczności ocenianej terapii jest bardziej aktualna analiza Broglio 2016, obejmująca znacznie szerszy zakres dowodów naukowych dla chorych na raka HER2-dodatniego.</b> Na większą aktualność oraz adekwatność tej metaanalizy do analizowanego problemu decyzyjnego zwrócono wyraźnie uwagę</p>

w APD, w związku z czym zupełnie nieuzasadnione wydaje się pominięcie wyników tej pracy przez analityków Agencji w komentarzach dotyczących wartości pCR zawartych w AWA. W pracy *Broglio 2016* wykazano, że w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, wystąpienie pCR w wyniku leczenia neoadjuwantowego, w porównaniu do braku pCR, związane jest ze zwiększeniem prawdopodobieństwa EFS o 63% [HR = 0,37 (95% PI: 0,32; 0,43)] i OS o 66% [HR = 0,34 (95% PI: 0,26; 0,42)]. Według autorów cytowanej pracy, u chorych na HER2-dodatniego raka piersi uzyskanie pCR może stanowić najwcześniej dostępny wynik pozwalający na estymację długoterminowej korzyści klinicznej. Ponadto, w badaniu tym zaznaczono, że zastosowanie wyników analizy korelacji do dwóch rzeczywistych badań, ALTTO oraz właśnie do badania NeoSphere, uwzględnianego w analizie klinicznej, pozwalało przewidzieć wyniki PFS na podstawie pCR i przewidywania te mieściły się w granicach rzeczywistego wyniku PFS, oszacowanego później dla tych prób. **Wnioskiem z analizy *Broglio 2016* nie jest wyłącznie (jak sugerowałaby treść AWA, s. 36) stwierdzenie, że „siła związku pCR z przeżyciem może być zróżnicowana w zależności od ocenianej terapii”, ale przede wszystkim pominięta w AWA konkluzja, że „całkowita odpowiedź patologiczna u chorych na HER2-dodatniego raka piersi związana jest ze znacznie dłuższym (*substantially longer*) czasem do wznowy i zgonu” (*Broglio 2016*, s.E1 *Conclusions and relevance*).** W AWA nie przytoczono ani nie skomentowano tego wniosku, ani też cytowanych wyżej danych liczbowych dotyczących zwiększenia prawdopodobieństwa EFS i OS (o, odpowiednio 63% i 66%) w związku z pCR. Treść AWA nie wyjaśnia, dlaczego analitycy Agencji nie zgadzają się z przytoczonymi wynikami i wnioskami. W związku z tym uzasadniona jest wątpliwość, czy wyniki analizy *Broglio 2016* (przedstawione w wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi HTA w celu walidacji surogatowego punktu końcowego) zostały przez Agencję rzetelnie rozpatrzone i uwzględnione w ocenie analizy klinicznej.

Szczególną uwagę zwraca fakt, że **pomimo złożoności analizowanego problemu, w AWA całkowicie pominięto wytyczne największych instytucji kompetentnych w zakresie oceny skuteczności terapii lekowych – EMA** (*Appendix 4 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Rev. 2. 17 Dec 2015. Ch 6. The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies*) **i FDA** (*Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. Oct 2014*), dotyczące zasadności stosowania pCR jako punktu końcowego w ocenie skuteczności terapii neoadjuwantowych u chorych na raka piersi (przytoczone w analizach wnioskodawcy, jak i w Wytycznych NICE, zatem Agencja miała świadomość istnienia tych dokumentów). Zgodnie z zaleceniami EMA i FDA, w przypadku nowotworów piersi o wysokim ryzyku nawrotu, do których niewątpliwie należy rak piersi HER2-dodatni (we wnioskowanym programie dodatkowo ograniczony do nowotworów >2 cm lub w III stopniu zaawansowania, w tym bardzo źle rokujący rak zapalny), korzystne (umożliwiające szybszy dostęp do innowacyjnych terapii) i zalecane jest prowadzenie oceny efektywności terapii neoadjuwantowych z zastosowaniem punktów końcowych, których ocena jest możliwa w krótszym okresie obserwacji, niż konwencjonalna ocena wyników takich jak OS lub EFS. **Obie agencje wskazują, że w sytuacjach odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu (rak piersi wysokiego ryzyka nawrotu, ocena terapii dodanej do leczenia standardowego, lek o znanym mechanizmie działania – wszystkie te kryteria są spełnione w przypadku wnioskowanej terapii) właściwym punktem końcowym jest całkowita odpowiedź patologiczna, zdefiniowana jako eradykacja złośliwego nowotworu z gruczołu piersiowego i węzłów chłonnych.** Z AWA nie wynika, czy Agencja, dokonując oceny wartości pCR wzięła pod uwagę argumenty zawarte w cytowanych

dokumentach, a jeżeli tak – to dlaczego i na podstawie jakich (bardziej aktualnych, bardziej wiarygodnych?) dowodów naukowych dokonuje rozstrzygnięcia sprzecznego z oceną zespołów specjalistów z EMA i FDA.

**Walidacja pCR przedstawiona w APD obejmowała wnioski wyprowadzone na podstawie wszystkich metaanaliz, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu (APD, s. 84-86), co jest jedynym właściwym postępowaniem zgodnym z metodyką przeglądu systematycznego.** Według autorów walidacji wyniki przeglądu wskazują, pomimo istniejących ograniczeń, na zasadność oceny skuteczności terapii neoadjuwantowej z udziałem pertuzumabu na podstawie pCR, zdefiniowanej jako brak nowotworu złośliwego lub brak nowotworu w gruczole piersiowym i węzłach chłonnych. Wnioski własne odniesiono również do dokumentów zewnętrznych – wytycznych EMA i FDA, stwierdzając, że są one spójne z zaleceniami tychże organów, kompetentnych w ocenie terapii lekowych. W AWA analitycy powołali się głównie na wyniki jednego badania (*Cortazar 2014*) oraz jedno zdanie z badania *Broglia 2016*, wyrwane z kontekstu. Takie wybiórcze potraktowanie danych nie jest metodą systematyczną i może prowadzić do nieprawidłowych wniosków. **Jednocześnie w AWA nie odnaleziono rzetelnego uzasadnienia, które mogłoby wyjaśnić rozbieżność pomiędzy wnioskami Agencji, a wnioskami z przeglądu walidacyjnego w APD, a także wnioskami EMA i FDA.**

Biorąc pod uwagę powyższe okoliczności można stwierdzić, że wyrażona w AWA ocena wartości klinicznej pCR nie została oparta na obiektywnej ocenie wszystkich dostępnych, w szczególności – najbardziej aktualnych, dowodów naukowych. W AWA podkreślono jedynie wątpliwości i ograniczenia zupełnie pomijając istniejącą potrzebę kliniczną (wnioskowane leczenie ma być stosowane wyłącznie u chorych zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka nawrotu) i dowody naukowe przemawiające za skutecznością terapii. W takiej sytuacji konieczna jest korekta mało wiarygodnych wniosków przedstawionych w AWA poprzez przedstawienie Radzie Przejrzystości pełnych wniosków z analizy walidacyjnej wnioskodawcy (APD, s. 84-86).

Wnioskodawca nie podważa opinii Agencji, zgodnie z którą OS pozostaje najważniejszym wyznacznikiem skuteczności terapii onkologicznej, nie można jednak pomijać faktu (na co zwracają uwagę EMA, FDA), że **istnieją grupy chorych o wysokim ryzyku nawrotu, które potrzebują jak najszybciej wdrażania nowych, skuteczniejszych terapii, a oczekiwanie na bezpośrednie potwierdzenie wpływu leczenia neoadjuwantowego na OS szacuje się na co najmniej dziesięciolecie (m.in. ze względu na fakt, że ten rodzaj terapii stosowany jest u niewielkiej liczby chorych).** Posłużenie się zastępczym punktem końcowym jest więc w takiej sytuacji nieuniknione, a pCR, przy spełnieniu określonych, dodatkowych kryteriów dotyczących cech populacji i ocenianej interwencji, spełnia kryteria wiarygodnego wskaźnika skuteczności. Trudno również nie zauważyć, że wydłużenie przeżycia i unikanie poważnych powikłań choroby stanowi cel terapeutyczny także w chorobach innych niż onkologiczne, m.in. w leczeniu cukrzycy i nadciśnienia. Leki stosowane w tych chorobach są refundowane na podstawie wpływu na parametry laboratoryjne (poziom glikemii, ciśnienie krwi), pomimo istniejącej niepewności, w populacjach znacznie większych i po kosztach znacznie wykraczających poza koszt finansowania pertuzumabu dla rozpatrywanej, wąskiej grupy chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. **Proponowana terapia z udziałem pertuzumabu nie jest prowadzona przewlekłe, lecz obejmuje skończoną liczbę cykli (najczęściej 4, maksymalnie 6), a liczebność docelowej populacji jest dobrze znana (dostępność danych NFZ), zatem nie wiąże się z ryzykiem niekontrolowanego wzrostu wydatków NFZ.** Warto również mieć na uwadze, że zastosowanie skutecznej terapii o założeniu radykalnym w tej właśnie grupie chorych, w której wciąż jest możliwość całkowitego wyleczenia nowotworu,

	<p>pozwole na ograniczenie kosztów refundacji paliatywnego stosowania pertuzumabu u pacjentek, u których doszłoby do wystąpienia przerzutów odległych. Jak zauważono w rekomendacji NICE, <b>istniejące ograniczenia związane z precyzją oceny efektu klinicznego powinny zostać zrównoważone korzystną ofertą finansową i taka sytuacja ma miejsce w przypadku wnioskowanej terapii – wnioskodawca proponuje RSS, przy zastosowaniu którego wnioskowana terapia jest terapią wysoce opłacalną.</b></p>
<p>Str. 34-35</p>	<p>Według Agencji „<i>W badaniu NeoSphere (II fazy) wyniki dotyczące efektywności pertuzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną oparte są na zbyt małej liczbie pacjentów (do grup P+T+Dx oraz T+Dx włączono ogółem 214 pacjentek – po 107 w każdej z grup.), aby uznać je za wiarygodne.</i></p> <p><b>Uwagi do cytowanych zapisów w AWA:</b></p> <p>Informacja o zbyt małej liczbie pacjentów do wiarygodnego wnioskowania z badania NeoSphere jest niezgodna ze stanem faktycznym. Badanie NeoSphere zostało zaprojektowane pod kątem oceny uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR). Taki wybór punktu końcowego był uzasadniony z uwagi na ograniczenia dotyczące możliwości oceny OS czy PFS w populacji z wczesną (nieprzerzutową) postacią nowotworu (oczekiwany długi czas obserwacji), a także niewielką liczbą chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego. Jest także zgodny (jak już wyjaśniono wyżej) z wytycznymi EMA i FDA oceny terapii neoadjuwantowych w raku piersi wysokiego ryzyka.</p> <p><b>W szczególowej charakterystyce badania NeoSphere, przedstawionej w analizie klinicznej (s. 215) zawarto informację, że badanie miało ≥ 80% moc wykrycia bezwzględnej różnicy o wielkości co najmniej 15 p.p. w odsetku pCR pomiędzy grupami badania (a włączona próba była nawet nieco wyższa od zaplanowanej). Informacja o zbyt małej liczbie pacjentek podana w AWA nie jest zatem prawdziwa.</b></p> <p>Ponadto należy mieć na uwadze, że <b>stosunkowo niewielka populacja badania NeoSphere odpowiada ograniczonej liczebności populacji docelowej</b> (rak HER2-dodatni, chore w stadium III lub z guzem &gt;2 cm – grupa wysokiego ryzyka nawrotu) i przeprowadzenie badań o wysokiej liczebności, porównywalnej z próbami chorych kwalifikujących się do operacji nieoprowadzonej wstępnym leczeniem systemowym (otrzymujących leczenie systemowe wyłącznie po operacji) lub chorych na raka zaawansowanego (otrzymujących leczenie paliatywne) nie byłoby możliwe. Wzrastająca popularyzacja przesiewowej mammografii, finansowanej także w Polsce w ramach populacyjnego programu wczesnego wykrywania raka piersi, będzie ponadto prowadzić do stałego wzrostu częstości rozpoznawania raka piersi w mniej zaawansowanych stadiach, przy zmniejszającym się udziale rozpoznań w stopniu miejscowo-zaawansowanym. W AWA nie określono też, jaka liczebność próby mogłaby zostać uznana przez Agencję za bardziej odpowiednią do weryfikacji założonej hipotezy badawczej w analizowanej populacji, niż została oszacowana przez autorów badania w oparciu o reguły statystyczne.</p> <p>Należy także podkreślić, że <b>zakres dowodów naukowych przedstawionych w analizie klinicznej nie był ograniczony do badania NeoSphere. Łączna populacja badań klinicznych i obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej obejmowała 1097 chorych. Dane z pozostałych uwzględnionych badań (w szczególności z drugiego rejestracyjnego badania RCT TRYPHAENA, w którym pertuzumab stosowano w połączeniu z innymi schematami chemioterapii niż w badaniu NeoSphere) były spójne z wynikami badania NeoSphere, zarówno w zakresie oceny pCR, jak i długoterminowych wyników klinicznych (PFS, DFS).</b></p> <p>Na potrzeby oceny HTA wpływ wnioskowanej terapii na długoterminowe wyniki istotne klinicznie może zostać oszacowany metodami modelowania, na</p>

	<p>podstawie związku pCR z przeżyciem bez zdarzeń związanych z chorobą, wykazanych w opublikowanych metaanalizach. Podejście takie w odniesieniu do oceny efektywności neoadjuwantowego pertuzumabu zostało zweryfikowane i zaakceptowane przez brytyjską agencję NICE (NICE 2016) i zostało przyjęte również w przedstawionej analizie ekonomicznej. Zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi HTA wynik modelowania został poddany wszechstronnej analizie wrażliwości, w tym analizie probabilistycznej, pozwalającej ocenić zakres niepewności wokół oszacowania efektywności kosztów. <b>Analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej terapii jest wysokie i wynosi 72% bez RSS, a po uwzględnieniu wnioskowanego RSS osiąga jeszcze wartość znacznie wyższą. Oznacza to, że niepewność związana z precyzją uzyskiwanego efektu klinicznego została skutecznie zrównoważona redukcją kosztu terapii uzyskaną dzięki RSS.</b></p>
<p>Str. 36</p>	<p>Według Agencji „<i>Brak długoterminowych, opublikowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w populacji docelowej</i>”.</p> <p><b>Uwagi do cytowanych zapisów w AWA:</b></p> <p>Należy podkreślić, że – zgodnie z Wytycznymi HTA - przedstawiona w analizie klinicznej ocena bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu nie opierała się wyłącznie na badaniach klinicznych. Produkt leczniczy Perjeta znajduje się w obrocie już od ponad 4 lat, co oznacza, że od tego czasu gromadzone są dane na temat profilu bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Na potrzeby analizy klinicznej wnioskodawca udostępnił dwa najbardziej aktualne raporty PSUR, zawierające <b>wyniki postmarketingowej oceny stosunku korzyści do ryzyka, na podstawie okresu stosowania leku, w którym terapii zostało poddanych ponad 108 tys. chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz u blisko 10,5 tys. chorych w warunkach kontrolowanych badań klinicznych.</b> W analizowanym okresie nie zidentyfikowano żadnej informacji wskazującej na pogorszenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania pertuzumabu. Wszelkie dane, obejmujące pełny zakres danych (dane kliniczne i niekliniczne, <i>postmarketing surveillance</i>, w różnorodnej populacji chorych z ponad 90 krajów świata) nie doprowadziła do nowych wniosków lub identyfikacji nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, wobec czego stosunek korzyści do ryzyka stosowania pertuzumabu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach pozostaje pozytywny. Same raporty PSUR nie stanowią danych „opublikowanych” ale zostały w całości udostępnione Agencji, ponadto wnioski z oceny leku na podstawie PSUR regularnie publikuje EMA w ramach procedury PSUSA (<i>Periodic Safety Update EU Single assessment</i>). Wniosek z ostatniej weryfikacji PSUR został opublikowany przez EMA w styczniu 2017 r. i jego wynik był całkowicie pozytywny, tj. zalecono utrzymanie dotychczasowej, dodatniej oceny stosunku korzyści do ryzyka (źródło: dokument <i>Procedural steps taken and scientific information after the authorisation</i>, publikowany na stronie EMA jako element EPAR, ostatnia aktualizacja: 22.08.2017 r.).</p> <p>Na podstawie zgromadzonych danych, przedstawionych szczegółowo w analizie klinicznej, można wnioskować, że <b>stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Perjeta należy ocenić niezmiennie jako pozytywny, a profil bezpieczeństwa leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest spójny z wynikającym z ChPL. W Polsce pertuzumab jest ponadto refundowany w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami odległymi, co potwierdza, że bezpieczeństwo jego stosowania w warunkach polskiej praktyki klinicznej nie budzi wątpliwości.</b></p>
<p>Str. 36</p>	<p>Według Agencji „<i>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty</i>” (tj. zastrzeżenia Agencji do danych klinicznych) „<i>według analityków Agencji Wnioskodawca</i></p>

przedstawił niewystarczające dane na uznanie dodatkowej korzyści terapii z udziałem pertuzumabu (P+T+Dx) nad terapią bez udziału pertuzumabu (T+Dx). Podobne zdanie wyraziły trzy zagraniczne agencje HTA (w tym HAS 2016, IQWiG 2016, CADTH 2015), które również za niewystarczające uznały istniejące dane kliniczne pozwalające na uznanie przewagi terapii z udziałem pertuzumabu.”

#### Uwagi do cytowanych zapisów w AWA:

Pomimo przedstawienia w analizie klinicznej oraz przytoczeniu w AWA wyników 4 badań klinicznych i 2 badań obserwacyjnych oraz istotnych źródeł danych uwzględniających ocenę stosunku korzyści do ryzyka ze stosowania leku w rzeczywistej praktyce klinicznej (raporty PSUR), **dokonana przez Agencję ocena dodatkowej korzyści z wnioskowanej terapii (AWA s. 36) opiera się wyłącznie na nie w pełni przeanalizowanych danych z badania NeoSphere i niepełnych wnioskach z metaanaliz walidujących pCR** („powyższe argumenty”, na które powołuje się Agencja nie wykraczają poza wybrane wyniki i ograniczenia badania NeoSphere). **Z przedstawionych w AWA argumentów nie wynika natomiast, żeby wzięto pod uwagę m.in. następujące dane:**

- **zwiększenie prawdopodobieństwa pCR w badaniu NeoSphere było istotne zarówno statystycznie (nie może być więc mowy o zbyt małej liczebności próby), jak i klinicznie (niskie wartości NNT: 5-6)**, niezależnie od wariantu definicji tego punktu końcowego; wysoka częstość pCR obserwowana u leczonych pertuzumabem w badaniu NeoSphere została **potwierdzona w innych badaniach**, dla zróżnicowanej liczby cykli i połączeń z różnymi chemioterapeutykami (w badaniach klinicznych TRYPHAENA i GeparSepto oraz badaniach obserwacyjnych Tiwari 2016 i Singh 2017 – przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej);
- poza oceną odpowiedzi patologicznej (pCR) ocenie w badaniu NeoSphere poddano także odpowiedź kliniczną (ORR), w zakresie której różnice nie były istotne, ale ocena patologiczna zapewnia o wiele bardziej precyzyjną ocenę odpowiedzi guza na leczenie (ocena obecności komórek nowotworowych w piersi i węzłach chłonnych w materiale operacyjnym) niż ocena kliniczna (bazująca na badaniu fizykalnym i/lub obrazowym); zatem **zdecydowanie nie można zgodzić się z Agencją, jakoby CR i ORR należały w analizowanym wskazaniu do punktów końcowych „najwyżej wartościowanych”** (AWA, s. 36, akapit 5), czy też o znaczeniu większym niż patologiczna ocena odpowiedzi; przeciwnie – u chorych z całkowitą odpowiedzią kliniczną (CR - brak guza wyczuwalnego w badaniu palpacyjnym) rezydwa inwazyjnego nowotworu są niejednokrotnie wykrywane w ocenie patologicznej;
- **obserwowany w badaniu NeoSphere wpływ wnioskowanego leczenia na 5-letnie przeżycie wolne od choroby, pomimo braku możliwości oceny istotności statystycznej, był korzystny** - zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu (PFS) o 31% [HR = 0,69 (95% CI: 0,34; 1,40)] i zmniejszenie ryzyka wznowy (DFS) o 40% [HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27)] w porównaniu z obecnym standardem leczenia;
- obserwowane w badaniu NeoSphere **przypadki upośledzenia czynności lewej komory zostały, poza jednym przypadkiem, sklasyfikowane jako łagodne lub umiarkowane** (1-2 stopień nasilenia), a **obniżenie LVEF przebiegało w każdym przypadku bezobjawowo i czynność skurczowa powróciła do poziomu LVEF  $\geq$ 50%** u każdej z pacjentek w analizowanych grupach, bez podejmowania dodatkowych interwencji terapeutycznych;
- **bezpieczeństwo kardiologiczne stosowania pertuzumabu zostało potwierdzone w innych badaniach klinicznych i w rzeczywistej**



**praktyce klinicznej:** w połączeniu z trzema różnymi schematami chemioterapii neoadjuwantowej w ukierunkowanym na ocenę bezpieczeństwa badaniu *TRYPHAENA* stwierdzono dobrą tolerancję leczenia i niską częstość przypadków upośledzenia czynności skurczowej lewej komory serca, przy jednoczesnym stosowaniu pertuzumabu w połączeniu z 3 różnymi schematami chemioterapii; w badaniu obserwacyjnym *Tiwari 2016* nie stwierdzono objawowych zaburzeń czynności skurczowej lewej komory w trakcie terapii z udziałem pertuzumabu (z chemioterapią opartą na karboplatynie), a w nielicznych przypadkach zmniejszenia LVEF (bezobjawowych) wyrównanie do normy nastąpiło w dalszej obserwacji; na istotne zwiększenie kardiotoksyczności u leczonych neoadjuwantowo pertuzumabem nie wskazywały także wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniach klinicznych, w których stosowano liczbę cykli pertuzumabu przekraczającą aktualne wskazania ChPL, tj. badania TRAIN-2 (9 cykli pertuzumabu; przypadki klinicznej manifestacji kardiotoksyczności „bardzo rzadkie”) i badania *GeparSepto* (8 cykli pertuzumabu; niskie odsetki zmniejszenia LVEF i zastoinowej niewydolności serca).

Wszystkie powyższe dane i informacje zostały uwzględnione w przedłożonej przez wnioskodawcę analizie klinicznej. **Opieranie się przez Agencję na wybranych danych z jednego badania klinicznego wydaje się szczególnie nieuzasadnione w świetle obowiązujących, polskich wytycznych HTA, wyraźnie podkreślających wagę i konieczność uwzględniania w ocenie HTA danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, a także konieczność systematycznego wyszukania „wszystkich danych naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu” (Wytyczne HTA, s. 15).** Wnioskodawca dopełnił obowiązujących wymogów, przedstawiając wymagane dane, nie uchylając się również od wykazania istniejących ograniczeń. Ma zatem prawo oczekiwać rzetelnej i obiektywnej (tj. uwzględniającej także wyniki korzystne, a nie wyłącznie ograniczenia) analizy przedstawionych danych, uwzględniającej także przeprowadzoną zgodnie z wytycznymi dyskusję uzyskanych wyników i zawartych w niej argumentów.

W ocenie dodatkowej korzyści z wnioskowanej terapii Analitycy Agencji powołują się na zdanie trzech innych, wybranych agencji HTA (HAS, IQWiG i CADTH). **Nie jest natomiast jasne, dlaczego pominięto wydaną w późniejszym czasie rekomendację NICE, w której szczegółowo rozpatrzono wartość pCR jako punktu końcowego, z uwzględnieniem dowodów naukowych (w tym przywoływanej w AWA metaanalizy *Cortazar 2014*) i wytycznych urzędów rejestracji leków (EMA i FDA), jak również opinii onkologów i pacjentek.** Według NICE wyniki metaanalizy CTneoBC nie były jednoznaczne (surogacja wykazana w analizie *patient-level*, ale nie w analizie *trial-level*), ale zauważono, że wg ekspertów klinicznych w praktyce klinicznej wystąpienie pCR u pacjentki jest dobrym prognostykiem długoterminowej odpowiedzi na leczenie, a EMA i FDA uznają związek pCR z poprawą całkowitego przeżycia za wysoce prawdopodobny (*reasonably likely*). W całościowej ocenie wartości ocenianej terapii pod uwagę wzięto także opinie pacjentek i ekspertów klinicznych, wskazujące na znaczące korzyści psychologiczne dla pacjentek (przełożenie na jakość życia), informacje o obserwowanych w praktyce spektakularnych odpowiedziach, prawdopodobnym wpływie leczenia na krążące komórki raka i niewykrywalne mikroprzerzuty oraz możliwości ograniczenia, w niektórych przypadkach, rozległości operacji i uniknięcia dodatkowego ryzyka zdrowotnego i obciążeń związanych z amputacją. **Pomimo niepewności związanej z dokładną wielkością rozpatrywanej zależności, pCR pozostaje wg NICE w prawdopodobnym związku z długoterminowym przeżyciem, ponadto obecny stan wiedzy onkologicznej wskazuje, że wdrożenie skutecznej, celowanej terapii anty-HER2 na możliwie wczesnym etapie leczenia, związane jest zarówno z korzyścią krótkoterminową – wynikającą ze**

	<p>zmniejszenia rozmiarów guza lub jego całkowitej remisji po leczeniu neoadjuwantowym, jak i długoterminową. Ponadto, jak opisano już wyżej, wg NICE istniejące ograniczenia związane z precyzją oceny efektu klinicznego powinny zostać zrównoważone korzystną ofertą finansową i taka sytuacja miała miejsce w przypadku wnioskowanej terapii w Wielkiej Brytanii (co pozwoliło na uzyskanie pozytywnej rekomendacji refundacyjnej). Także w Polsce wnioskodawca proponuje RSS, przy zastosowaniu którego wnioskowana terapia jest terapią wysoce opłacalną.</p>
<p>Str. 27/134 (Rozdział 3.6, Tabela 12)</p>	<p>Według Agencji „Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku (AKL, AE, AWB) nie jest spójny. W AKL i AWB wnioskodawca za komparator dla pertuzumabu przyjął trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią. Natomiast w przypadku AE Wnioskodawca zawęził wybór komparatora jedynie do terapii trastuzumab + docetaksel.</p> <p>Aktualny program lekowy „Leczenie raka piersi” w przypadku terapii przedoperacyjnej (neoadjuwantowe) raka piersi, umożliwia zastosowanie trastuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny oraz;</li> <li>➤ w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną.</li> </ul> <p>Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Perjeta jest wskazany (m.in.) do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (ChPL Perjeta).</p> <p>Zawężenie wyboru komparatorów jedynie do terapii trastuzumab + docetaksel wpływa na obniżenie wiarygodności procesu oceny leku.”</p> <p><b>Uwagi do cytowanych zapisów w AWA:</b></p> <p>Wybór komparatora dla ocenianej interwencji w analizie ekonomicznej (trastuzumab + docetaksel) był zgodny z badaniem NeoSphere, wykorzystanym jako źródło danych o skuteczności klinicznej w modelu farmakoekonomicznym. Należy zaznaczyć, że NeoSphere było jedynym odnalezionym badaniem bezpośrednio porównującym ocenianą interwencję bezpośrednio z komparatorem zdefiniowanym w Analizie Problemu Decyzyjnego (trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią). Uwzględnienie schematu trastuzumab + docetaksel jako komparatora w AE pozwoliło zatem zachować spójność analizy z dostępnymi dowodami klinicznymi. Ponadto, przytoczone w analizie ekonomicznej historyczne dane dotyczące świadczeń realizowanych u pacjentek z wczesnym rakiem piersi w Polsce (Kozierkiewicz 2013), jak również nowe badanie przeprowadzone w polskich ośrodkach onkologicznych (Roche 2016) potwierdzają, że taksany (w tym docetaksel) są stosowane w większości schematów przedoperacyjnej CTH, w związku z czym wybór docetakselu jako reprezentanta schematów przedoperacyjnej CTH wydaje się tym bardziej uzasadniony.</p> <p>Warto również podkreślić, że zawężenie komparatora do schematu trastuzumab + docetaksel w praktyce nie wpływa na wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej, co wynika zarówno ze znikomego udziału (&lt;3%) chemioterapii w łącznym koszcie terapii przedoperacyjnej opartej na trastuzumabie, jak i stosowania CTH w obu porównywanych ramionach leczenia, wskutek czego koszt CTH nie stanowi kosztu różniącego w analizie ekonomicznej.</p> <p>Na podstawie powyższego należy uznać, że ograniczenie wyboru komparatora w AE do terapii trastuzumab + docetaksel nie powinno wpływać na obniżenie</p>

	wiarygodności procesu oceny leku.
--	-----------------------------------

\* 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

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

<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.)


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