

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.56.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Aleksandra Staniak

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

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 wiążą 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.

.....

Przedstawiciel wnioskodawcy – Eli Lilly Polska

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

5.01.2023r.

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

5.01.2023 r.

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.3.2., str. 31	<p>Dotyczy dodatkowych ograniczeń AKL zidentyfikowanych przez Analityków Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Głównym ograniczeniem wnioskowania na podstawie wyników z badania monarchE jest fakt, iż badanie jest w toku, na stronie <i>ClinicalTrials.gov</i> nie wskazano jeszcze spodziewanej daty zakończenia tego badania. Natomiast ostateczna ocena punktów końcowych IDFS u pacjentów z Ki-67 \geq 20% oraz OS była planowana na 10 lat (obecnie dostępne dane dla okresu <60 mies.).”. <p>Należy podkreślić, że pierwszorzędownym punktem końcowym badania monarchE jest IDFS i w jego zakresie w dostępnym czasie obserwacji uzyskano już istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej abemacyklibem w porównaniu do monoterapii HT. Wykazana w dostępnym czasie obserwacji redukcja ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej stanowi jeden z głównych celów terapeutycznych adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi i doprowadziła do rejestracji nowego wskazania leku Verzenio.</p> <p>Co więcej, dostępne dane z 4 lat obserwacji obejmują już na tyle długi czas obserwacji, że wszyscy pacjenci włączeni do badania monarchE zakończyli już terapię abemacyklibem i obserwowane jest utrzymywanie się korzystnego efektu w porównaniu do monoterapii HT. Nadal trwająca obserwacja długoterminowa służy przyszłemu dostarczeniu informacji o drugorzędowym punkcie końcowym — OS (przeżycie całkowite).</p> <p>Nieosiągnięcie wymaganej liczby zdarzeń umożliwiającej analizę w zakresie OS wynika ze specyfiki choroby onkologicznej jaką jest wczesny rak piersi, w którym oczekiwany czas przeżycia pacjentów jest stosunkowo długi. Z tego powodu, jak wskazuje konsensus ekspertów w sprawie punktów końcowych stosowanych w adjuwantowym leczeniu raka piersi [Hudis 2007], uzasadnione jest stosowanie w badaniach klinicznych leków w tym wskazaniu zastępczych punktów końcowych, które określają odsetek pacjentów bez nawrotów choroby. Jeżeli nawrót choroby zapowiada w dłuższym okresie śmierć, mogą one służyć jako wczesny predyktor poprawy przeżycia całkowitego. Eksperti wskazali również, że oczekiwanie na OS zdecydowanie spowolniłoby rozwój i dostęp do nowoczesnych terapii, biorąc pod uwagę, że udowodnienie wpływu na przeżycie pacjentów może wymagać nawet kilkudziesięciu lat, uwzględniając naturalny przebieg choroby i długi oczekiwany czas przeżycia. [Hudis 2007]</p> <p>Należy zauważyć, że pomimo faktu, iż dotychczas nie osiągnięto ostatecznych wyników w zakresie tego punktu końcowego, w</p>

	<p>najnowszych⁶ danych z 4 letniego okresu obserwacji wykazano mniejszą liczbę zgonów w ramieniu ABE w porównaniu z ramieniem HT, a tym samym pojawia się sygnał mogący sugerować potencjalną korzyść z terapii skojarzonej z abemacyklibem w odniesieniu do przeżycia całkowitego.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 31</p>	<p>Dotyczy dodatkowych ograniczeń AKL zidentyfikowanych przez Analityków Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Dla kohorty 1. w badaniu monarchE nie została przeprowadzona stratyfikacja, co wiąże się z utratą randomizacji uczestników w kohorcie 1.”. <p>Należy wyjaśnić, że przy randomizacji do badania monarchE, pacjentów stratyfikowano ze względu na zestaw cech (m.in.: uprzednią chemioterapię) i stratyfikację przeprowadzono dla wszystkich pacjentów włączanych do badania, niezależnie od tego, czy pacjenci ci byli zakwalifikowani na etapie raportowania wyników do kohorty 1. czy do kohorty 2. Tym samym wyniki analizy dla kohorty 1. należy traktować jako uzyskane w warunkach randomizacji.</p> <p>Stratyfikacja na etapie analizy statystycznej nie ma związku z randomizacją na etapie rekrutowania pacjentów i przydzielania ich do grup.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 31</p>	<p>Dotyczy dodatkowych ograniczeń AKL zidentyfikowanych przez Analityków Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „W ramach wnioskowanego programu lekowego stopień złośliwości ma wynosić G3, natomiast w badaniu monarchE u większość uczestników występowała złośliwość G1 lub G2 (G3 miało ok 39% w grupie ABE+HT i 38% w HT);” oraz: • „W ramach wnioskowanego programu lekowego w kryteriach włączenia uwzględniono wielkość zmiany nowotworowej jako >5cm, natomiast w badaniu monarchE u większości pacjentów rozmiar nowotworu zawierał się w zakresie 2-5 cm.”. <p>Należy wyjaśnić, że powyższe uwagi stanowią nieprawidłową interpretację kryteriów włączenia do programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu lekowego do programu włączani będą pacjenci, u których występują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne, <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm, b) stopień złośliwości histologicznej G3. <p>Zapis ten jednoznacznie wskazuje zatem, iż konieczność spełnienia dodatkowego kryterium obecności guza o stopniu złośliwości G3</p>

⁶ Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy I in. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptorpositive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol 2022.

lub wielkości ≥ 5 cm występuje jedynie w przypadku pacjentów, u których zajęte jest od 1 do 3 węzłów chłonnych. W przypadku pacjentów, u których zajęte są co najmniej 4 węzły chłonne nie występują dodatkowe wymagania w postaci określonej wielkości zmiany nowotworowej lub stopnia jej złośliwości.

Kryteria te były tożsame w badaniu monarchE i stanowią wyjaśnienie rozkładu odsetków pacjentów z określonymi cechami w badaniu.

Tabela 1. Liczba zajętych węzłów u pacjentów w badaniu monarchE [Johnston 2022]

Liczba zajętych węzłów chłonnych	ABE+HT (n=2808)	HT (n=2829)
0	7 (0.2%)	7 (0.2%)
1-3	1118 (39.8%)	1142 (40.4%)
≥ 4	1682 (59.9%)	1680 (59.4%)

Ze względu na fakt, że u prawie 60% włączonych do obu ramion badania pacjentów wykryto co najmniej 4 zajęte węzły, pozostałe kryteria (stopień złośliwości i wielkość guza) miały zastosowanie jedynie dla pozostałych 40% pacjentów.

Dotyczy przytoczonego przez Analityków Agencji wniosku z publikacji Andrahennadi 2021:

„Ostatnie dane wykazały sprzeczne wyniki dot. stosowania adjuwantowej terapii inhibitorami CDK 4/6 w połączeniu z HT u kobiet z rakiem piersi wysokiego ryzyka.”

W opinii Wnioskodawcy, przedstawianie w komentarzu do analizy klinicznej abemacyklibu opinii generalizującej skuteczność całej klasy leków jaką są inhibitory CDK4/6 w adjuwantowej terapii wczesnego raka piersi bez przedstawienia kontekstu w jakim została ukazana w publikacji może prowadzić do wyciągania nieprawidłowych wniosków o skuteczności abemacyklibu wykazanej w badaniu klinicznym.

Należy wyjaśnić, że publikacja Andrahennadi 2021 przytaczała wyniki badań dwóch inhibitorów CDK4/6 w adjuwantowej terapii wczesnego raka piersi: **abemacyklibu** (monarchE) oraz **palbocyklibu** (badanie PALLAS oraz PENELOPE-B).

Rozdział
4.3., str. 38

Podkreślenia wymaga fakt, że wyniki uzyskane dla abemacyklibu **wskazują jednoznacznie na korzyść z jego stosowania w adjuwantowej terapii wczesnego raka piersi, są spójne, istotne klinicznie i utrzymujące się w dłuższym horyzoncie analizy.** Należy

	<p>podkreślić, że w okresie 4-letniej obserwacji potwierdzono, iż zaobserwowany w krótszej obserwacji efekt dodatkowo ulega pogłębieniu, a redukcja ryzyka nawrotu choroby wynosi ponad 30%.</p>									
<p>Rozdział m.in. 6.3., str. 50, Tab. 32.</p>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin-bottom: 10px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin-bottom: 10px;"></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> </tr> </table> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 80px; margin-top: 10px;"></div>									
<p>Rozdział 6.2., str. 49, Tab. 30. oraz 6.3.1., str. 51</p>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100px;"></div>									

⁷ Grelewska J, Jakubczyk M, Niewada M. Verzenio® (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 wpływu na budżet 2022.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozdział
m.in. 6.3.1.,
str. 51

[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]

	
<p>Rozdział m.in. 6.3.1., str. 51</p>	

--	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁸

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*	Uwagi

⁸ 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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