

**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.4231.2.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Keytruda (pembrolizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 0590154932512 w ramach programu lekowego „ Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami

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. 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 Konflikty 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 Konflikty 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 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:**

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

Dotyczy wniosku/ów będącego/yh 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.4231.2.2022**.....
- 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.

.....

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

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

---

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

**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
4.3. Analiza dodatkowa Agencji Str. 26-27	<p><i>Istnieje ryzyko że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, charakteryzującej się gorszym rokowaniem niż populacja badana, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-355.</i> (AWA, s.36)</p> <p>Powyższe stwierdzenie jest niepoprawne, ponieważ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Populacja analizowana przez AOTMiT na podstawie danych NFZ i KRN <b>nie odzwierciedla</b> populacji potencjalnie kwalifikowanej do leczenia pembrolizumabem <b>w zakresie:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <b>Rozpoznanie</b>, szczególnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNBC z ekspresją PD-L1 mierzoną CPS <math>\geq 10</math> w Programie Lekowym vs ER-/HER2- w analizie AOTMiT. Agencja nie uwzględniła konieczności wykazania braku ekspresji receptora PgR oraz wykazania ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS <math>\geq 10</math>)</li> <li>• choroba przerzutowa (de novo) lub nawrotowa w Programie Lekowym vs choroba przerzutowa de novo w analizie AOTMiT. Należy podkreślić, że <u>wg szacunków ekspertów klinicznych &gt;70% pacjentek kwalifikowanych do PL to pacjentki z chorobą nawrotową</u></li> <li>• nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym w Programie Lekowym vs brak ograniczeń dot. przerzutów do OUN w analizie AOTMiT</li> </ul> </li> <li>b. <b>Stanu sprawności ECOG:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG 0-2 w Programie Lekowym vs 0-4 w analizie AOTMiT (stan sprawności jest silnym predykatorem czasu przeżycia – patrz Jang 2014<sup>6</sup>)</li> </ul> </li> <li>c. <b>Możliwości terapeutycznych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentki bez przeciwwskazań do stosowania chemioterapii w Programie Lekowym vs pacjentki z i bez przeciwwskazań do chemioterapii w analizie AOTMiT</li> </ul> </li> <li>d. <b>Innych kryteriów włączenia do Programu Lekowego</b> niezaadresowanych w populacji analizowanej przez AOTMiT, które w istotny sposób zaburzają interpretację wyników tej analizy.</li> </ol> </li> <li>2. Wnioskowanie opiera się na prostym zestawieniu wyników, co jest obciążone krytycznym ryzykiem błędu systematycznego.</li> </ol>

<sup>6</sup> Jang RW, Caraiacos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, Rodin G, Bryson J, Ridley JZ, Le LW, Zimmermann C. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *J Oncol Pract.* 2014 Sep;10(5):e335-41. Doi: 10.1200/JOP.2014.001457. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25118208.

	<p>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.</p> <p>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 nieoparte dowodami zgodnymi z zasadami <i>Evidence-Based Medicine</i>.</p> <p>Analiza przedstawiona przez AOTMiT prowadzi do nieprawdziwych wniosków i może budzić nieuzasadnione wątpliwości pacjentów oraz środowiska medycznego co do korzyści z terapii pembrolizumabem w zaawansowanym TNBC. 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-355.</p>
<p>4.3. Analiza dodatkowa Agencji Str. 27 Ryc. 3.</p>	<p><i>Diagnoza zgodna z wnioskowanym wskazaniem odpowiada w Polsce za utratę ok. 3 491 YLL. Wprowadzenie do terapii pembrolizumabu wiązałoby się ze zmniejszeniem utraty YLL o ok. 6%</i> (AWA, s. 27)</p> <p>W analizie AOTMiT nie opisano metodyki przeprowadzonych szacunków. Przebieg krzywych przeżycia przedstawiony na Rysunku 3 sugeruje, że na krzywą przeżycia w ogólnej populacji nałożono ekstrapolację krzywych przeżycia z badania KEYNOTE-355. Zwracamy uwagę, że wyjściowa charakterystyka populacji w badaniu KEYNOTE-355 jest daleka od charakterystyki populacji ogólnej, zatem przedstawione szacunki nie odzwierciedlają rzeczywistej wartości klinicznej wnioskowanej technologii. Wartość kliniczna powinna być oceniana przede wszystkim w oparciu o <b>ryzyko zgonu</b>, które w populacji leczonych wnioskowaną technologią było o <b>27% niższe</b> w porównaniu do ramienia chemioterapii.</p>
<p>5.3.4. Obliczenia własne Agencji Str.32</p>	<p><i>Analizy Agencji przeprowadzili analizę wrażliwości uwzględniając zmianę wyboru krzywych modelownia przeżycia zgodnie z propozycją raportu NICE, (...). Przyjęte założenia wpłynęły na [REDACTED].</i></p> <p>Zwracamy uwagę, że sposób modelowania wyników oparty na preferowanym przez ERG NICE doborze parametrów w modelu jest niewiarygodny, ponieważ dotyczy tylko pacjentów leczonych taksanami, podczas gdy wyniki analizy ekonomicznej powinny, zgodnie z zapisami programu lekowego, uwzględniać również leczenie gemcytabiną z w skojarzeniu z karboplatiną.</p>



wykresu, strony)	

\* 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.