

**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>  | OT.4231.70.2022   |
| <b>Tytuł:</b>  | Wniosek o objęcie refundacją leku Tukysa (tukatynib) we wskazaniu „Leczenie chorych na 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. 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 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 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 konflikty 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: Michał OPUCHLIK**

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: w dniu 27.03.2023r.  
**Wniosek o objęcie refundacją leku Tukysa (tukatynib) we wskazaniu „Leczenie chorych na raka piersi (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 2022 r., poz. 2555 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- 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 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.

**Jestem Pełnomocnikiem Wnioskodawcy w tym postępowaniu, jestem pełnomocnikiem spółki handlowej, która świadczy doradctwo w zakresie refundacji leków.**

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

**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**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer*<br>(rozdziału,<br>tabeli, wykresu,<br>strony)  | Uwagi   |
|---|---|
| <p>s. 49 Rozdział 4.3,</p> <p>s. 66 Rozdział 5.3.4,</p> <p>s. 64 Rozdział 5.3,<br/>s. 68<br/>Rozdział 5.4</p> | <p>„Do istotnych ograniczeń analizy klinicznej należy również niepewność wyników raportowanych w uwzględnionej przez wnioskodawcę analizie sieciowej. Podkreślić należy, iż populacja uwzględniona w ramach NMA jest szersza względem populacji określonej we wnioskowanym wskazaniu. Populacja w NMA obejmowała (...) chorych po co najmniej jednym schemacie leczenia anty-HER2, natomiast oceniane wskazanie dotyczy chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2. Dodatkowo istotne ograniczenie stanowi m.in. heterogeniczność populacji włączonych badań szczególnie w odniesieniu do kwalifikacji chorych z przerzutami do mózgu, stanu pacjenta w skali ECOG a także liczby wcześniejszych linii leczenia.”</p> <p>„W opinii Prof. Potemskiego otrzymanej w ramach prac nad niniejszym raportem wskazano, że (...) chore, które nie otrzymały wcześniej trastuzumabu emtanzyny nie powinny być leczone tukatynibem, ponieważ nie ma danych wskazujących na przewagę tukatynibu nad trastuzumabem emtanzyną (są natomiast dane pochodzące z badania III fazy EMILIA) na przewagę trastuzumabu emtanzyny nad lapatynibem z kapecytabiną). Wyjątkiem mogą być chore z przerzutami do mózgu, ale jest to dyskusyjne.”</p> <p>„W opinii analityków Agencji przyjęta technika analityczna nie jest właściwa dla porównania wnioskowanej technologii z T-DM1, ze względu na brak wykazania wyższości klinicznej terapii TUK+TRA+KAP względem terapii T-DM1, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne dla ww. porównania (patrz. rozdz. 5.3.4 AWA)”</p> <p>„Istotnymi ograniczeniami są również: budowa przekazanego pliku Excel, która uniemożliwia pełną weryfikację obliczeń, brak rozróżnienia komparatorów względem linii leczenia oraz brak odrębnych analiz dla populacji z przerzutami do mózgu.”</p> <p>Główną różnicą między badaniem HER2CLIMB, a pozostałymi badaniami włączonymi do DeBunsk NMA była liczba wcześniejszych linii leczenia. Porównanie z badaniem HER2CLIMB reprezentuje podejście konserwatywne. Chore uczestniczące w tym badaniu były poddane uprzednio większej liczbie terapii niż chorzy w pozostałych badaniach. Mediana linii leczenia u pacjentów w badaniu HER2CLIMB to cztery, dlatego w do tego badania włączono mocno przeleczonych chorych. Należy podkreślić, że we wszystkich badaniach dla komparatorów w ramach niniejszej analizy chorzy stosowali wcześniej tylko jedną linię leczenia anty-HER2. Ponadto, w badaniu HER2CLIMB byli włączeni chorzy ze stabilnymi i aktywnymi przerzutami do mózgu, chorzy ci mieli gorsze wyniki od tych, którzy takich przerzutów nie mieli.</p> <p>W związku z tym wszelkie korzyści ze stosowania TUK+TRA+KAP w porównaniu z innymi metodami leczenia uwzględnionymi w DeBusk NMA mogą być zaniżone ze względu na spadek skuteczności leczenia</p> |

obserwowany wraz z zastosowaniem kolejnych linii leczenia [Park 2015] oraz dla chorych z przerzutami do mózgu.

Ze względu na różnice między badaniami w zakresie populacji chorych z przerzutami do mózgu nie było możliwe przeprowadzenie analizy w tej podgrupie chorych. Jedynie w badaniu *HER2CLIMB* uczestniczyli chorzy z aktywnymi przerzutami do mózgu, a subpopulacja chorych z przerzutami do mózgu ogółem wynosiła prawie 50%. Natomiast w badaniach dla komparatorów chorzy z przerzutami do mózgu byli albo całkowicie wykluczani albo odsetek chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu był niewielki (1-16%). W związku z tym jak wskazano w rekomendacji *NICE 2022 NMA* Wnioskodawcy najprawdopodobniej nie uwzględniło wszystkich korzyści wynikających ze stosowania skojarzonego leczenia tucatinibem, zwłaszcza w przypadku chorych z przerzutami do mózgu.

Mimo faktu, że DeBusk NMA był niezrównoważony wobec leczenia TUK+TRA+KAP, z powodu włączenia chorych ze stabilnymi i aktywnymi przerzutami do mózgu, którzy otrzymali więcej poprzedzających linii leczenia, wyniki wskazują, że TUK+TRA+KAP jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną. Należy podkreślić, że w przypadku dostępności badań dla komparatora uwzględniających populację bardziej zbliżoną do chorych uczestniczących w badaniu *HER2CLIMB*, czyli dla chorych kolejnymi liniami terapii oraz z przerzutami do mózgu, wyniki NMA prawdopodobnie byłyby bardziej korzystne dla TUK oraz lepiej odzwierciedlały rzeczywiste korzyści kliniczne wynikające z jego stosowania.

Znajduje to odzwierciedlenie w najnowszych rekomendacjach i wytycznych klinicznych. Wytyczne europejskie *ESMO 2021* wskazują terapię skojarzeniem tucatinibu, kapecytabiny i trastuzumabu jako jedną z preferowanych opcji terapeutycznych w 3. linii leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi. Natomiast w przypadku przerzutów do mózgu rekomenduje się jego zastosowanie już w II linii anty-HER2 (*ESMO 2021*).

Faktycznie badania *HER2CLIMB* to pierwsze badanie w tej chorobie, które obejmowało reprezentatywną populację chorych z stabilnymi i aktywnymi przerzutami do mózgu, czyli populację która zazwyczaj jest wyłączana z badań klinicznych, i leczenie tucatinibem w warunkach "real world" jest związane z takimi samymi OS jak te obserwowane w badaniu *HER2CLIMB*. Powyższe jeszcze raz udowadnia skuteczność terapii TUC u chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2+ z przerzutami do mózgu lub bez nich (Kaufmann et al 2022). Należy zwrócić uwagę, że nawet do 50% chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2+ rozwinię przerzuty do mózgu, a mając na uwadze fakt, że nie ma wdrożonych rutynowo badań skrinigowych w kierunku występowania przerzutów do mózgu, oszacowano, że około 20% - 40% chorych z przerzutowym rakiem piersi ma bezobjawowe przerzuty do mózgu, które pozostają niezdiagnozowane i nieleczone. Dlatego wielu chorych w Polsce może żyć z niezdiagnozowanymi przerzutami do mózgu (Gao et al, 2020; Pasquier et al, 2020; Maurer et al, 2018).

Ostatnio uaktualnione wytyczne *NCCN* (Marzec 2023) wskazują TUK+TRA+KAP jako preferowaną opcję terapeutyczną kategorii (1) pierwszej, kiedy T-DM1 oceniono jako kategoria 2A. Zatem te ważne wytyczne w jasny sposób wskazują preferencję wobec TUK+TRA+KAP wobec T-DM1 w trzeciej linii leczenia (*NCCN 2023*)

|                    |   |
|--------------------|---|
|                    | <p>W rekomendacjach G-BA 2021, CADTH 2020 oraz SMC 2021 eksperci uznali, że leczenie TUK+TRA+KAP stanowi postęp terapeutyczny ze względu na korzyści w zakresie skuteczności odnotowane w głównym badaniu (<i>HER2CLIMB</i>). Dodatkowo opcji TUK+TRA+KAP nadano ASMR III we Francji, co oznacza że leczenie to uznano jako przynoszące dodatkową wartość.</p> <p>Wnioskowana interwencja została również uwzględniona w opublikowanym przez AOTMiT Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r., co wskazuje na znaczną niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji chorych oraz korzyści zdrowotne wynikające z zastosowania schematu TUK+TRA+KAP.</p>  |
| s. 49 Rozdział 4.3 | <p><i>„Przy czym, w przeglądzie Zhang 2021 w przypadku terapii co najmniej drugiej linii, zarówno w rankingu prawdopodobieństwa, jak i w wynikach SUCRA, T-DM1 zajęły pierwsze miejsce pod względem PFS i OS, a drugie pod względem ORR. Wyniki potwierdziły, że T-DM1 może znacząco poprawić PFS i OS w porównaniu z innymi terapiami drugiej linii. Terapia skojarzona TUK+TRA+KAP osiągnęła najlepsze wyniki w SUCRA pod względem ORR i drugie miejsce pod względem PFS i OS. Jednocześnie według rankingu SUCRA przedstawionego w NMA wnioskodawcy schemat TUK + KAP + TRAS znalazł się na pierwszym miejscu pod względem PFS i OS. Rozbieżności w uzyskanych wynikach potwierdzają niepewność raportowanych danych.”</i></p> <p>Istnieje wiele metodologicznych nieścisłości związanych z przeglądem systematycznym Zhang 2021, dlatego jego wyniki powinny być interpretowane z dużą ostrożnością - te nieścisłości są szczegółowo opisane poniżej. Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt nieuwzględnienia badania CEREBEL, bez podania racjonalnych powodów tego wyłączenia. Wykluczenie badania CEREBEL miało wpływ na jakość tego przeglądu systematycznego oraz jego całościowe wyniki.</p> <p>Do przeglądu systematycznego Zhang 2021 włączano chorych w drugiej linii leczenia ogółem (nie po co najmniej jednym leku anti-HER2). W związku z tym przegląd Zhang 2021 co do zasady nie spełnia kryterium populacji. Wynika to z faktu, iż populacja uwzględniona w NMA w odniesieniu do komparatorów obejmowała chorych na wcześniejszym etapie leczenia niż w NMA Wnioskodawcy, co zdecydowanie pogłębia dysproporcję między populacją chorych w badaniu <i>HER2CLIMB</i> a uczestnikami badań dla komparatorów. Ponadto kryteria kwalifikacji badań do metaanalizy były niejednoznaczne. Z jednej strony do NMA włączone zostało badanie, w którym tylko 50% chorych stosowało wcześniej jedną terapię anti-HER2 (badanie Gómez 2016), z drugiej – nie włączono spełniającego kryteria badania CEREBEL.</p> <p>Jest bardzo niejasne jak Zhang et al. zakwalifikowali badania, jako 1-szej, 2-giej czy 3-ciej linii. To możliwe, że skupili się na liczbie cykli anti-HER2, które pacjenci otrzymali. Dla przykładu, jeśli pacjenci w badaniu otrzymali jeden cykl leczenia anti-HER2, badania mogło być zakwalifikowane jako 3 linia. W metaanalizie DeBusk, jest oczywiste od samego początku, że analiza obejmuje tych, którzy otrzymali, co najmniej jeden wcześniejszy cykl leczenia anti-HER w każdej sytuacji (tj, w każdym przypadku mamy drugą lub kolejną linię leczenia). Konsekwentnie badanie <i>HER2CLIMB</i> powinno być rozpatrywane, jako badanie 3-ciej i kolejnych linii, jako, że wszyscy</p> |

pacjenci otrzymali, co najmniej 2 wcześniejsze cykle anty-HER2 w każdym przypadku.

Nie zgadzamy się z ich klasyfikacją badania HER2CLIMB, jako badania 2-giej linii: 100% pacjentów w badaniu HER2CLIMB otrzymało wcześniej trastuzumab i T-DM 1 i prawie 100% również otrzymało pertuzumab. Wskazana terminologia związana z liniami terapii winna być ważnym źródłem różnic w metaanalizach. Akceptujemy, że nie ma standardowego sposobu podejścia; jednakże, kryteria włączenia (do metaanalizy) powinny być zawsze jasne. Brak jasności w publikacji Zhang et al., który nie jest konkretnie określony gdziekolwiek jest jasnym ograniczeniem tej metaanalizy.

Jak nakreślono powyżej, badanie CEREBEL nie zostało zawarte w analizie Zhang (jest niejasne, dlaczego zostało wyłączone). To poważne ograniczenie, jako że włączenie tych danych dostarczyłoby podwójne porównania dla schematów lapatinib z kapecytabiną w odniesieniu do trastuzumabu z kapecytabiną w tej metaanalizie sieciowej (Badanie ELTOP jest innym badaniem, które pokazuje to porównanie), i zwiększyłoby dostępne informacje na temat niejednorodności w tej metaanalizie sieciowej. Wyłączenie badania CEREBEL ma kilka kluczowych konsekwencji dla rezultatów:

- Kiedy porównujemy HR (współczynnik ryzyka) w leczeniu w publikacjach DeBusk i Zhang niepewność w estymacji punktowej jest niższa w sposobach leczenia w metaanalizie DeBusk, Jest tak pewnie, dlatego, że analiza ta zawiera podwójne porównanie z zawarcie badania CEREBEL, które zapewnia metaanalizie sieciowej więcej informacji o heterogeniczności
- Wyłączenie badania CEREBEL oznacza, że estymacje punktowe dla schematu TUK+TRA+KAP w porównaniu LAP + KAP są wyższe (jako, że badanie CEREBEL nieznacznie preferuje TRA+KAP w odniesieniu do LAP+KAP). W konsekwencji rezultaty metaanalizy Zhang et al. są obarczone błędem w przypadku schematu TUK+TRA+KAP nie tylko w stosunku do schematu LAP+KAP ale również dla wszystkich schematów leczenia, które są poprzedzone przez schemat LAP+KAP włączając w to T-DM1
- Wyłączenie badania CEREBEL, bez uzasadnionego powodu, i wpływ jaki to ma na estymację punktową schematu TUK+TRA+KAP w porównaniu do komparatorów jest prawdopodobnym powodem, że kolejność schematu TUK+TRA+KAP w odniesieniu do T-DM1 wyrażone w wyniku SUCRA (ranking zbiorczy) został wyrócony w metaanalizie sieciowej opublikowanej przez Zhan et al. Wykluczenie w tej metaanalizie badania CEREBEL jest wątpliwe i w jasny sposób stanowi ograniczenie i rodzi wątpliwość co do solidności tych rezultatów.

|                      |  |
|----------------------|--|
|                      | <p>Jest kilka innych metodologicznych problemów w analizie Zhang et al. z 2021 roku, które powinny prowadzić do dalszych pytań, co do solidności rezultatów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W metaanalizie DeBusk użyto wcześniejsze informacje z publikacji Turner et al. z roku 2015. Komitet naukowy Cochrane'a argumentuje, że wcześniejsze informacje powinny określać parametr heterogeniczności w modelu RE metaanalizy sieciowej, kiedy sieć składa się z 10 lub mniejszej liczby badań. Metaanaliza Zhang et al. nie używa wcześniejszych informacji a zamiast tego używa niejasnie określonych wcześniejszych składowych.</li> <li>• Metaanaliza ta nie włącza badań, dla których były dostępne dane zawarte tylko w abstraktach. W rezultacie pewne ważne badania (SOPHIA i MALA), zawarte w metaanalizie DeBusk tutaj nie zostały zawarte</li> <li>• Jest niejasne, dlaczego autorzy zdecydowali się włączyć badanie TH3RESA (T-DM1 w porównaniu z wyborem lekarza) w tej sieci, jako że określa ono końcowy punkt, jako decyzja lekarza, które nie jest terapią w spektrum zainteresowania. Oczekiwalibyśmy, że w metaanalizie powinny być zawarte tylko badania, które zapewniają wyniki pomiędzy dwoma terapiami będącymi w spektrum zainteresowania lub pomiędzy schematem będącym w spektrum zainteresowania, a wspólnym komparatorem ( co nie ma miejsca w przypadku badania TH3RESA</li> <li>• Analiza Zhang et al. nie zawiera szczegółowej dyskusji dotyczącej włączania przerzutów do mózgu i wpływu na heterogeniczność opartej na dowodach. Jak wcześniej wspomniano, badanie HER2CLIMB obejmowało najczęściej przeleczoną populację i znaczny odsetek pacjentów z przerzutami do mózgu, co nie zostało omówione przez autorów badania.</li> </ul> <p>W związku z tym istnieje ryzyko co do obiektywności kryteriów włączenia do NMA, co ma bezpośrednie przełożenie na wiarygodność całej metaanalizy i sformułowanych na jej podstawie wniosków. Tym samym wnioskowanie na podstawie NMA <i>Zhang 2021</i> jest nieuzasadnione.</p> |
| s. 49 Rozdział 4.3   | <p><i>„Populacja w NMA obejmowała pacjentów o różnym statusie genu HER2...”</i></p> <p>W badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dodatni status receptora hormonalnego HER2 stwierdzono u 100% chorych włączonych do każdego z badań, z wyjątkiem badania 301 oraz badania <i>Yuan 2019</i>, gdzie było to jedynie 15-20% chorych, a jedno z ramion stanowiła eribulina. W przypadku tych dwóch badań, analiza punktów końcowych objęła podgrupę chorych ze statusem HER2+, jeśli dane były dostępne.</p>  |
| s. 66 Rozdział 5.3.4 | <p><i>„Zwracam uwagę, że wcześniejsze leczenie lapatynibem powinno – moim zdaniem - być czynnikiem wykluczającym z terapii tukatynibem (podobny mechanizm działania oraz przede wszystkim refundacja lapatynibu w</i></p>  |



|                     |   |
|---------------------|---|
|                     | <p><i>skojarzeniu z kapecytabiną, a kapecytabina jest lekiem stosowanym łącznie z tukatynibem).</i>”</p> <p>Zgodnie z ChPL Tukysa® wskazanie rejestracyjne nie ogranicza wcześniejszego leczenia lapatynibem i kapecytabiną. Ponadto w badaniach klinicznych uczestniczyli chorzy wcześniej stosujący LAP, w tym w badaniu NCT01983501 uczestniczyło 20% (10/50) chorych leczonych wcześniej lapatynibem, a w badaniu NCT02025192 było to 55% (33/60) chorych (Borges 2018, Murthy 2018). W badaniu HER2CLIMB 22 (6,9%) było wcześniej leczonych lapatynibem.</p> <p>Zawężenie populacji docelowej znacznie ograniczyłoby możliwości terapeutyczne u chorych po wielu liniach leczenia, w przypadku których obserwuje się coraz większy odsetek chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu. Tukatynib jest jedynym zarejestrowanym produktem leczniczym wykazującym w randomizowanym badaniu klinicznym istotną korzyść z jego stosowania w tej szczególnej grupie chorych (w tym chorych ze stabilnymi lub aktywnymi przerzutami do mózgu oraz chorych z przerzutami trzewnymi) pod względem najważniejszego klinicznego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite.</p> <p>W randomizowanym badaniu klinicznym HER2CLIMB wszystkie chore stosowały wcześniej pertuzumab, trastuzumab i T-DM1 jako leczenie neoadjuwantowe, adjuwantowe lub w chorobie przerzutowej przed zastosowaniem tukatynibu (74% chorych miało przerzuty trzewne, a 48% chorych miało przerzuty do mózgu, w tym zarówno zmiany stabilne, jak i aktywne).</p> <p>Skuteczność leczenia może wynikać z faktu, że Tukysa® charakteryzuje się najwyższą selektywnością dla receptora HER2-dodatniego spośród wszystkich inhibitorów kinaz tyrozynowych. Biorąc pod uwagę powyższe, choć istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną po uprzednim leczeniu lapatynibem, w badaniu klinicznym HER2CLIMB tukatynib wykazał istotne wydłużenie OS - złotego standardu oceny skuteczności i jednocześnie najważniejszego punktu końcowego w badaniach klinicznych.</p> <p>Inne produkty lecznicze, np. koniugaty lek-przeciwciała, stosowane w ramach proponowanego programu lekowego, pomimo braku dowodów naukowych lub bardzo ograniczonych dowodów naukowych na stosowanie po uprzednim leczeniu schematem lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, nie mają zapisów ograniczających ich stosowanie. W związku z tym zastosowanie takiego zapisu w odniesieniu do TUK świadczyłoby o nierównym traktowaniu podmiotów.</p> |
| s. 88, Rozdział 12. | <p><i>„Nie przedstawiono oceny istotności statystycznej wyników w analizie profilu bezpieczeństwa.”</i></p> <p>Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko wyrażone w piśmie z odpowiedzią na minimalne wymagania, że szacowanie istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami przy tak dużych różnicach w czasie trwania leczenia nie jest odpowiednie. Należy jednak podkreślić, że nawet przy tak dużych różnicach w okresie ekspozycji na lek w badaniu HER2CLIMB wykazano brak istotnych statystycznie różnic między komparatorem a interwencją w</p>   |

|                         |   |
|-------------------------|---|
|                         | odniesieniu do zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, TEAE o $\geq 3$ stopniu nasilenia, ciężkich TEAE ogółem, TEAE prowadzących do przerwania stosowania TUK/PLC. W związku z tym profil bezpieczeństwa TUK można uznać za korzystny. TUK jest wysoce selektywny wobec HER2, kiedy stosowany w połączeniu z trastuzumabem i kapacetabiną ma dobrze znany i tolerowany profil bezpieczeństwa. Obserwowano niski odsetek zaprzestania terapii z powodów działań niepożądanych, a dobra tolerancja leczenia TUC jest widoczna jako jego zdolność do długotrwałego utrzymywania jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL).  |
| s. 88, Rozdział 12.     | „Nie przekazano imion i nazwisk ankietowanych ekspertów.”<br>Nazwiska ekspertów zostały przekazane w formie odrębnej listy wraz z innymi poufnymi publikacjami.   |
| s. 57<br>Rozdział 5.1.2 | „Wnioskodawca nie odniósł się natomiast do kwestii przyjęcia dekrementów użyteczności na podstawie badania HER2CLIMB w przypadku progresji choroby w ramieniu komparatora. Analitycy przyjmują wyjaśnienie dotyczące wyboru wartości użyteczności na podstawie publikacji Lloyd 2006, jednak podtrzymują opinię o nieuzasadnionym wyborze takich samych wartości użyteczności dla wszystkich komparatorów.”<br><br><u>Komentarz:</u><br>Model ekonomiczny różnicuje chorych ze względu na ich odpowiedź na leczenie bądź jego brak. W ramieniu interwencji posiadano bezpośrednie dane z badania klinicznego HER2CLIMB, natomiast nie posiadano takich danych dla komparatorów uwzględnionych w analizie. Ze względu na brak takich danych przyjęto takie same wartości użyteczności także dla komparatorów oraz z tych względów przyjęto także spójne dekrementy w ramieniu interwencji jak i komparatorów. Takie podejście było przyjęte i zaakceptowane w innych krajach, niezależnie jaki był lokalny komparator. |

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

| Numer*<br>(rozdziału,<br>tabeli, wykresu,<br>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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)

| <b>Numer*</b><br>(rozdziału,<br>tabeli, wykresu,<br>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><br>(rozdziału,<br>tabeli,<br>wykresu,<br>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><br>(rozdziału,<br>tabeli, wykresu,<br>strony) | <b>Uwagi</b> |
|---|--------------|
|   |              |
|   |              |

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