

Krzysztof Adamcewicz
Prokurent

Maciej Maksymilian Latos
Prokurent

Pan
dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Wnioskodawca
Roche Polska Sp. z o. o.
ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Warszawa, dnia 29 października 2021 roku

Dotyczy: postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku: Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 07613326036191 oraz Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 07613326036023, we wskazaniu „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo otrzymane w dniu 13 października br., znak: OT.4231.46.2021.MRd.2, w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku **Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 07613326036191** oraz **Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 07613326036023**, we wskazaniu „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją

i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) – Roche Polska Sp. z o.o., (dalej „Roche Polska”), będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

- 1) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie I.1 przedmiotowego pisma, dotyczącej aktualności informacji zawartych w analizach Wnioskodawcy.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W załączeniu do pisma przesyłamy analizy HTA zaktualizowane na dzień określony w piśmie (6.07.2021 r. lub późniejszy, w zależności od możliwości zastosowania daty odcięcia w odniesieniu do przeszukiwanych danych). We wszystkich zaktualizowanych analizach uwzględniono ponadto jako obowiązujące, zgodnie z prośbą wyrażoną w piśmie Prezesa Agencji, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. W załączonych, nowych wersjach analiz uwzględniono również ostateczną treść wnioskowanego programu lekowego.

- 2) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie II.1 przedmiotowego pisma, dotyczącej pominięcia w analizach Wnioskodawcy możliwości stosowania trastuzumabu podawanego dożylnie w odstępach tygodniowych.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W analizach Wnioskodawcy wskazano, iż komparatorem dla produktu Phesgo będzie wyłącznie schemat leczenia obejmujący zastosowanie pertuzumabu i trastuzumabu (zarówno formy dożylniej, jak i podskórnej) w postaci oddzielnych preparatów. Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta jasno precyzuje schemat dawkowania obu leków w terapii skojarzonej: *„Gdy trastuzumab jest podawany razem z produktem leczniczym Perjeta zaleca się, by postępować według schematu dawkowania raz na 3 tygodnie w przypadku trastuzumabu podawanego:*

- *we wlewie dożylnym w początkowej dawce nasycającej trastuzumabu wynoszącej 8 mg/kg mc., po którym **co 3 tygodnie** podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg m.c. lub*
- *w stałej dawce trastuzumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego (600 mg) podawanej **co 3 tygodnie, niezależnie od masy ciała pacjenta.**”*

Zapisy ChPL leku Perjeta **nie wskazują** możliwości stosowania trastuzumabu w odstępach cotygodniowych w przypadku terapii skojarzonej. Schemat dawkowania trastuzumabu w odstępach tygodniowych znajduje się w charakterystykach produktów dostępnych na polskim rynku (np. Herceptin, Ogivri), jednakże znajduje zastosowanie w przypadku monoterapii lub skojarzenia tego leku ze schematami chemioterapii. Z tego względu w analizach Wnioskodawcy dla leku Phesgo nie uwzględniono możliwości zastępowania przez ten lek terapii, w której pertuzumab byłby stosowany w schemacie co 3 tygodnie, a skojarzony z nim trastuzumab – w odstępach cotygodniowych.

- 3) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie III.1 przedmiotowego pisma, dotyczącej braku zestawienia wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zestawiono wyniki zdrowotne porównywanych technologii. W związku z przyjętą techniką minimalizacji kosztów, równoznaczną z założeniem jednakowych wyników zdrowotnych dla każdej z technologii, wyniki zdrowotne zaczerpnięto z wcześniejszych analiz dla technologii opcjonalnej (PERT+TRAS) ocenianych przez AOTMiT w ww. wskazaniach (Perjeta AE 2015 dla wskazania mBC oraz Perjeta AE 2017 dla wskazania neoadj.); zob. tab. poniżej.

Koszt	leczenie neoadiuwantowe eBC	leczenie pierwszej linii mBC	łączna populacja (oba wskazania) **
Wynik zdrowotny wnioskowanej technologii (Phesgo)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS SC *	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS IV *	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

Referencje:

Perjeta AE 2015. [REDACTED] i wsp. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0. Kraków 2015

Perjeta AE 2017. [REDACTED] i wsp. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka

piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.
 Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0, Kraków 2017

- 4) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie III.2 przedmiotowego pisma, dotyczącej braku oszacowania w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy, przeprowadzone w Rozdziale 9 AE, uzupełniono o dane dotyczące wyników zdrowotnych oraz współczynników CUR. Należy zaznaczyć, że ze względu na przyjętą technikę analityczną, obliczone ceny progowe są równe wyznaczonym w analizie podstawowej CMA niezależnie od założonych wyników zdrowotnych, w związku z czym poniższe oszacowania cen progowych nie uległy zmianie względem AE załączonej do wniosku.

Koszt	leczenie neoadiuwantowe eBC		leczenie pierwszej linii mBC		łączna populacja (oba wskazania) **	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Koszt stosowania wnioskowanej technologii (Phesgo)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt stosowania technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS SC	██████		██████		██████	
Koszt stosowania technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS IV	██████		██████		██████	
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS SC *	██████		██████		██████	
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS IV *	██████		██████		██████	
Współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS SC	██████		██████		██████	
Współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS IV	██████		██████		██████	
Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania ***	██████		██████		██████	
CZN Phesgo, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania						
Phesgo 1200/600 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Phesgo 600/600 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
UCZ Phesgo, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania						

- (3) udział TRAS S.C. w leczeniu pierwszej linii mBC na poziomie prognozowanym w oparciu o dane NFZ (trend logarytmiczny) dla ogólnej populacji raka piersi w 4 roku po zakładanej dacie objęcia refundacją produktu Phesgo
- (4) udział TRAS S.C. w leczeniu pierwszej linii mBC poziomie prognozowanym w oparciu o dane NFZ (trend liniowy) dla ogólnej populacji raka piersi w 4 roku po zakładanej dacie objęcia refundacją produktu Phesgo
- (5) udział TRAS S.C. w leczeniu neoadj. oraz w pierwszej linii mBC na poziomie prognozowanym w oparciu o dane NFZ (trend logarytmiczny) dla ogólnej populacji raka piersi w 4 roku po zakładanej dacie objęcia refundacją produktu Phesgo
- (6) udział TRAS S.C. w leczeniu neoadj. oraz w pierwszej linii mBC na poziomie prognozowanym w oparciu o dane NFZ (trend liniowy) dla ogólnej populacji raka piersi w 4 roku po zakładanej dacie objęcia refundacją produktu Phesgo.

Tabela. Udziały TRAS SC w wariantach dodatkowych analizy zbiorczej.

Wariant	Udział TRAS SC w leczeniu neoadj.	Udział TRAS SC w leczeniu mBC
Podstawowy	■	■
Dodatkowy (1) – trend logarytm. (neoadj.)	■	■
Dodatkowy (2) – trend liniowy (neoadj.)	■	■
Dodatkowy (3) – trend logarytm. (mBC)	■	■
Dodatkowy (4) – trend liniowy (mBC)	■	■
Dodatkowy (5) – trend logarytm. (neoadj. i mBC)	■	■
Dodatkowy (6) – trend liniowy (neoadj. i mBC)	■	■

Wyniki analizy w wariantach dodatkowych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; dodatkowe warianty analizy zbiorczej dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów, Phesgo vs: PERT IV+TRAS SC/IV
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV	
Podstawowy	■	■	■
Dodatkowy (1)	■	■	■
Dodatkowy (2)	■	■	■
Dodatkowy (3)	■	■	■
Dodatkowy (4)	■	■	■
Dodatkowy (5)	■	■	■
Dodatkowy (6)	■	■	■

Tabela. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; dodatkowe warianty analizy zbiorczej dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów, Phesgo vs: PERT IV+TRAS SC/IV
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV	
Podstawowy	██████	██████	██████
Dodatkowy (1)	██████	██████	██████
Dodatkowy (2)	██████	██████	██████
Dodatkowy (3)	██████	██████	██████
Dodatkowy (4)	██████	██████	██████
Dodatkowy (5)	██████	██████	██████
Dodatkowy (6)	██████	██████	██████

Tabela. Analiza progowa, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; dodatkowe warianty analizy zbiorczej dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Progowa CZN, wariant z RSS		Progowa CZN, wariant bez RSS	
	Phesgo 1200/600	Phesgo 600/600	Phesgo 1200/600	Phesgo 600/600
Podstawowy	██████	██████	██████	██████
Dodatkowy (1)	██████	██████	██████	██████
Dodatkowy (2)	██████	██████	██████	██████
Dodatkowy (3)	██████	██████	██████	██████
Dodatkowy (4)	██████	██████	██████	██████
Dodatkowy (5)	██████	██████	██████	██████
Dodatkowy (6)	██████	██████	██████	██████

- 6) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie IV.1 przedmiotowego pisma, odnoszącej się do źródła danych na temat zapadalności i struktury nowych zachorowań na raka piersi wg stadium zaawansowania w Polsce.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Liczbę nowych zachorowań na raka piersi w Polsce wg NFZ w 2016 roku przedstawiono w raportach MPZ 2018 publikowanych oddzielnie dla poszczególnych województw, np.:

„Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla województwa dolnośląskiego”

Dostęp

on-line:

[http://mpz.mz.gov.pl/wp-](http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/mpz_onkologia_dolnoslaskie.pdf)

[content/uploads/2019/06/mpz_onkologia_dolnoslaskie.pdf](http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/mpz_onkologia_dolnoslaskie.pdf)

Wg danych zawartych w Tabeli 3.0.2: Porównanie zachorowalności w NFZ i KRN (str. 94), liczba nowych zachorowań na nowotwory piersi wg NFZ w 2016 roku wyniosła 24 140 bez względu na płeć. Dane NFZ dotyczące zachorowań wg płci nie były dostępne, w związku z czym w oszacowaniu zachorowalności kobiet w Polsce wykorzystano strukturę zapadalności na raka piersi wg płci z

raportów KRN z tego samego 2016 r. (18 615 kobiet i 1 073 mężczyzn, tj. 94,55% kobiet), tj. liczbę zachorowań kobiet w Polsce wg NFZ obliczono jako $24\,140 \times 94,55 = 22\,824$ pacjentki.

Z kolei odsetek pacjentek z rozpoznaniem raka piersi w stadium I-III (85,4%) oszacowano na podstawie danych z poziomu województw, przedstawionych w dokumencie MPZ 2015:

„Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Efektywne działanie przez mapowanie. Kardiologia i onkologia.”

Dostęp on-line: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf

Wykorzystano w szczególności dane zawarte w:

- Wykres 41: Nowe przypadki nowotworów złośliwych piersi – C50, D05 w Polsce (2012)
- Wykres 45: Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu piersi wg województw (2012)

Oszacowanie przedstawiono szczegółowo w zakładce ‘BIA_populacja_dane_pomocnicze’ arkusza kalkulacyjnego AE/BIA .

- 7) W odniesieniu do uwagi dodatkowej do Analizy wpływu na budżet **zawartej w** przedmiotowym piśmie, odnoszącej się do uwzględnienia zmniejszenia się udziału formy podskórnej trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi w programie lekowym w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Na prośbę Agencji wykonano dwa warianty analizy wrażliwości, w których założono niższy niż w analizie podstawowej, oraz zmniejszający się w czasie udział formy podskórnej w leczeniu neoadjuwantowym, przyjęty na poziomie prognozowanym dla populacji raka piersi ogółem w oparciu o dane NFZ z wykorzystaniem trendu logarytmicznego oraz liniowego (zob. tabela poniżej). Prognozy te opisano w AWB oraz zastosowano (odpowiednio w wariancie podstawowym oraz wariancie AW) dla struktury rynku leczenia PERT+TRAS we wskazaniu mBC.

Tabela. Udziały TRAS IV i S.C. w scenariuszu istniejącym w dodatkowych wariantach AW.

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wariant 1 - prognoza na podst. danych NFZ dla raka piersi ogółem (trend logarytmiczny)				
PERT IV+TRAS SC	■	■	■	■
PERT IV+TRAS IV	■	■	■	■
Wariant 2 - prognoza na podst. danych NFZ dla raka piersi ogółem (trend liniowy)				

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
PERT IV+TRAS SC	■	■	■	■
PERT IV+TRAS IV	■	■	■	■

Wyniki AW w poszczególnych wariantach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela. Wyniki dodatkowych wariantów AW; z uwzględnieniem RSS (populacja łączna programu).

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]				
Podstawowy	■	■	■	■
Wariant 1 dodatkowy	■	■	■	■
Wariant 2 dodatkowy	■	■	■	■
Wydatki płatnika na refundację produktu Phesgo [zł]				
Podstawowy	■	■	■	■
Wariant 1 dodatkowy	■	■	■	■
Wariant 2 dodatkowy	■	■	■	■

Tabela. Wyniki dodatkowych wariantów AW; bez uwzględnienia RSS (populacja łączna programu).

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]				
Podstawowy	■	■	■	■
Wariant 1 dodatkowy	■	■	■	■
Wariant 2 dodatkowy	■	■	■	■
Wydatki płatnika na refundację produktu Phesgo [zł]				
Podstawowy	■	■	■	■
Wariant 1 dodatkowy	■	■	■	■
Wariant 2 dodatkowy	■	■	■	■

Biorąc pod uwagę, że omawiane warianty dotyczą ściśle wskazania leczenia neoadjuwantowego eBC, celem pełniejszego pokazania ich wpływu na wydatki, wyniki AWB przedstawiono dodatkowo dla ww. subpopulacji.

Tabela. Wyniki dodatkowych wariantów AW; z uwzględnieniem RSS (populacja neoadj.).

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]				
Podstawowy	■	■	■	■

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wariant 1 dodatkowy	██████	██████	██████	██████
Wariant 2 dodatkowy	██████	██████	██████	██████
Wydatki płatnika na refundację produktu Phesgo [zł]				
Podstawowy	██████	██████	██████	██████
Wariant 1 dodatkowy	██████	██████	██████	██████
Wariant 2 dodatkowy	██████	██████	██████	██████

Tabela. Wyniki dodatkowych wariantów AW; bez uwzględnienia RSS (populacja neoadj).

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]				
Podstawowy	██████	██████	██████	██████
Wariant 1 dodatkowy	██████	██████	██████	██████
Wariant 2 dodatkowy	██████	██████	██████	██████
Wydatki płatnika na refundację produktu Phesgo [zł]				
Podstawowy	██████	██████	██████	██████
Wariant 1 dodatkowy	██████	██████	██████	██████
Wariant 2 dodatkowy	██████	██████	██████	██████

- 8) W odniesieniu do uwag zawartych w punkcie V.1 i V.2, odnoszących się do wskazania źródeł danych w analizach Wnioskodawcy.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W załączonych, zaktualizowanych analizach HTA uzupełniono brakujące referencje dla źródeł wskazanych w piśmie Prezesa Agencji.

- 9) W odpowiedzi na prośbę o zaimplementowanie uwag Agencji do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych - w załączeniu do pisma przesyłam także zaktualizowany model ekonomiczny.

Jednocześnie pragniemy zaznaczyć, że informacje zakreślone kolorem czarnym stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

Z poważaniem,

Załączniki:

1. Załącznik_Ad_pkt_1_(APD) – zaktualizowana analiza problemu decyzyjnego.
2. Załącznik_Ad_pkt_1_(AKL) - zaktualizowana analiza kliniczna.
3. Załącznik_Ad_pkt_9_(model) - zaktualizowany model ekonomiczny.