

Warszawa, 28.03.2022 r.



MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.  
ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
T: +48 22 549 51 00  
F: +48 22 549 51 01  
[msd.pl](http://msd.pl)

**Szanowny Pan Roman Topór-Mądry**  
**Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa

**Dotyczy:** uzupełnienia analiz farmakoekonomicznych dla produktu leczniczego Keytruda, Pembrolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)” (numer porządkowy: 16/2022 w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji)

*Szanowny Panie Prezesie,*

W odpowiedzi na pismo znak OT.4231.7.2022.ML.15 z dnia 17 marca 2022 r. informujące o niezgodnościach analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (Dz. U. 2021 r., poz. 74), przekazuję w imieniu Wnioskodawcy odpowiedzi na uwagi zawarte w rzeszonym piśmie. Ponadto załączam stosownie zaktualizowane analizy oraz inne uzupełniające dokumenty.

Z wyrazami szacunku,

**Dawid Grzeszczuk**  
Specjalista ds. Farmakoekonomiki i Refundacji  
MSD Polska Dystrybucja Sp. z o. o.

Załączniki:

1. Zaktualizowana Analiza Problemu Decyzyjnego
2. Zaktualizowana Analiza Kliniczna
3. Zaktualizowana Analiza Ekonomiczna wraz z modelem
4. Techniczny raport dotyczący wykorzystanych użyteczności

## Odpowiedzi MSD Polska Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.4231.7.2022.ML.15 z dnia 17 marca 2022 r.

### Uwaga AOTMiT nr 1

a. Nie uwzględniono następujących publikacji:

- aktualnego załącznika do publikacji Sun 2021 (przedstawiającej wyniki badania KEYNOTE-590), tj. wersji załącznika po korekcie wykonanej dn. 18.11.2021
- wytycznych klinicznych: ASCO 2020 i ASCO 2021 update;
- rekomendacji refundacyjnych: PBAC 2021.

b. Ponadto proszę o uwzględnienie opublikowanej po dacie złożenia wniosku rekomendacji refundacyjnej IQWiG 2022 i aktualnej wersji wytycznych klinicznych NCCN 2.2022.

### Odpowiedź MSD Polska

Wymienione wyżej publikacje zostały uwzględnione w analizach dołączonych do niniejszego pisma.

- Zweryfikowano aktualność danych z suplementu do publikacji Sun 2021 i nie zidentyfikowano niezgodności z danymi uwzględnionymi w wersji suplementu po korekcie z dnia 18.11.2021. W ramach listy prac włączonych do analiz zaznaczono, że korzystano z wersji suplementu do publikacji Sun 2021 po korekcie.
- Wytyczne ASCO z 2020 roku skupiają się na pacjentach kwalifikujących się do operacji oraz leczenia okołoperacyjnego – tym samym nie mogą być zastosowane w przypadku wnioskowanej populacji pacjentów z rakiem nieoperacyjnym.  
W wytycznych zidentyfikowano jedno ogólne zdanie dotyczące wnioskowanej populacji: *W przypadku lokalnie zaawansowanego raka przeżytku w subpopulacji pacjentów, u których niewskazana jest operacja, zaleca się stosowanie samej chemioterapii.* Należy zwrócić uwagę, że stwierdzeniu nie przypisano żadnej siły zaleceń. Podsumowanie wytycznych klinicznych w Analizie Problemu Decyzyjnego uzupełniono o ww. zdanie.
- Dotycząca immunoterapii aktualizacja wytycznych ASCO z 2021 roku zawiera jedną dodatkową rekomendację dla terapii adjuwantowej, zatem również nie dotyczy wnioskowanej populacji.
- Opis rekomendacji refundacyjnej PBAC 2021 dołączono do odpowiedniej tabeli w Analizie Problemu Decyzyjnego.
- Analizę problemu decyzyjnego uzupełniono o opis rekomendacji refundacyjnej IQWiG 2022 i aktualnej wersji wytycznych klinicznych NCCN 2.2022.

### Uwaga AOTMiT nr 2

Za technologię opcjonalną uznano zgodnie z wytycznymi klinicznymi chemioterapię złożoną ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl, kapecytabina) lub paklitakselu. Jednak w oparciu o opinię jednego eksperta klinicznego ograniczono ją do schematów: cisplatyna + 5-FU, paklitaksel + karboplatyna, oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX), oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX) (rozdz. 4.1 AKL). Nie uzasadniono pominięcia schematów: 5-FU + oksaliplatyna + epirubicyna, 5-FU + cisplatyna + epirubicyna, kapecytabina + cisplatyna + epirubicyna, kapecytabina + oksaliplatyna + epirubicyna.

### Odpowiedź MSD Polska

W myśl wytycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zwracamy uwagę, że schematy wymienione powyżej nie zostały wskazane przez Prof. ██████████ (uwaga AOTMiT nr 10) jako stosowane w Polsce. Słuszność założenia w zakresie komparatorów potwierdza dodatkowa opinia uzyskana za pośrednictwem Prof. ██████████. Fragment korespondencji z Profesorem zamieszczono poniżej.

Wobec przedstawionych argumentów, włączenie schematów: 5-FU + oksaliplatyna + epirubicyna, 5-FU + cisplatyna + epirubicyna, kapecytabina + cisplatyna + epirubicyna oraz kapecytabina + oksaliplatyna + epirubicyna do grona komparatorów wydaje się bezzasadne.

### **Uwaga AOTMiT nr 3**

*Według wnioskodawcy (rozdz. 4.1 AKL) komparatorami dla ocenianej interwencji są schematy przedstawione w pkt. 2. Tymczasem odnalezione badanie pierwotne KEYNOTE-590 dotyczy jedynie porównania pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs placebo + cisplatyna + 5-FU. W takim wypadku należy dokonać zestawienia wyników badań dotyczących ocenianej interwencji i badań dotyczących wszystkich pozostałych technologii alternatywnych.*

### **Odpowiedź MSD Polska**

W celu przygotowania zestawienia wyników badań zalecanego przez AOTMiT, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie obejmujące wszystkie technologie alternatywne wskazane przez eksperta klinicznego:

- paklitaksel + karboplatyna,
- oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX),
- oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX).

Ponadto, dla poglądowego zestawienia wyników dla schematów chemioterapeutycznych wskazanych przez analityków AOTMiT, przeprowadzono wyszukiwanie dla:

- 5-FU + oksaliplatyna + epirubicyna,
- 5-FU + cisplatyna + epirubicyna,
- kapecytabina + cisplatyna + epirubicyna,
- kapecytabina + oksaliplatyna + epirubicyna.

W wyniku przeglądu **nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego**, w którym wymienione wyżej technologie były wykorzystywane we wnioskowanym wskazaniu tj. populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego u osób

dorostych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ . Kryteria wyszukiwania oraz opis odnalezionych publikacji wraz z komentarzami podsumowano poniżej.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań dla poszczególnych schematów chemioterapii stosowanych w raku przełyku z oznaczeniem ekspresji PD-L1

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Esophageal Neoplasms [MeSH Terms]	55 460
#2	Esophageal Neoplasm [tw]	257
#3	Esophagus Neoplasm [tw]	8
#4	Esophagus Cancer [tw]	640
#5	Esophageal Cancer [tw]	22 873
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	61 745
#7	PD-L1 [tw]	19 328
#8	#6 AND #7	280
#9	Fluorouracil [MeSH Terms] AND Oxaliplatin [MeSH Terms] AND Epirubicin [MeSH Terms]	93
#10	Fluorouracil [MeSH Terms] AND Cisplatin [MeSH Terms] AND Epirubicin [MeSH Terms]	451
#11	Capecitabine [MeSH Terms] AND Cisplatin [MeSH Terms] AND Epirubicin [MeSH Terms]	81
#12	Capecitabine [MeSH Terms] AND Oxaliplatin [MeSH Terms] AND Epirubicin [MeSH Terms]	52
#13	Paclitaxel [MeSH Terms] AND Carboplatin [MeSH Terms]	4076
#14	Cisplatin [MeSH Terms] AND Fluorouracil [MeSH Terms]	8303
#15	Oxaliplatin [MeSH Terms] AND Fluorouracil [MeSH Terms]	3757
#16	Oxaliplatin [MeSH Terms] AND Capecitabine [MeSH Terms]	1121
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	15 828
#18	#8 AND #17	7
#19	#18 AND clinical trial filter	3

Tabela 2. Zidentyfikowane publikacje

Nazwa badania	Referencja	Komentarz
KEYNOTE-590	Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilias C, Tsuji A, Oriden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2021 Nov 20;398(10314):1874. PMID: 34454674.	Praca włączona do przeglądu.
TENERGY	Bando H, Kotani D, Tsushima T, Hara H, Kadowaki S, Kato K, Chin K, Yamaguchi K, Kageyama SI, Hojo H, Nakamura M, Tachibana H, Wakabayashi M, Fukutani M, Togashi Y, Fuse N, Nishikawa H, Kojima T. TENERGY: multicenter phase II study of Atezolizumab monotherapy following definitive Chemoradiotherapy with 5-FU plus Cisplatin in patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. <i>BMC Cancer</i> . 2020 Apr 20;20(1):336. doi: 10.1186/s12885-020-06716-5. PMID: 32312286; PMCID: PMC7168951.	Do wykluczenia ze względu na niewłaściwą interwencję: chemioradioterapia i populację: pacjenci kwalifikujący się do leczenia radykalnego
KEYNOTE-659 (NCT03382600)	Kawazoe A, Yamaguchi K, Yasui H, Negoro Y, Azuma M, Amagai K, Hara H, Baba H, Tsuda M, Hosaka H, Kawakami H, Oshima T, Omuro Y, Machida N, Esaki T, Yoshida K, Nishina T, Komatsu Y, Han SR, Shiratori S, Shitara K. Safety and efficacy of pembrolizumab in combination with S-1 plus oxaliplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: Cohort 1 data from the KEYNOTE-659 phase IIb study. <i>Eur J Cancer</i> . 2020 Apr;129:97-106. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.002. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145474.	Do wykluczenia ze względu na niewłaściwą interwencję: Pembrolizumab + Oxaliplatin +TS-1* (Cohort 1) vs Pembrolizumab + Cisplatin +TS-1 (Cohort 2)

\* Titanium silicate (TS)-1 chemotherapy has been widely used against gastric cancer in Japan.

#### **Uwaga AOTMiT nr 4**

*W kryteriach włączenia do przeglądu (s. 9 AKL) w zakresie efektów zdrowotnych nie uwzględniono jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L, w związku z czym w AKL nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego. Tymczasem wartości użyteczności stanu zdrowia oszacowane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-590 są podstawą przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy użyteczności-kosztów.*

#### **Odpowiedź MSD Polska**

Kryteria włączenia do przeglądu (AKL, s. 12, Tabela 2) wymieniają pomiar jakości życia jako kryterium włączenia. Skorygowano kryteria włączenia opisane w AKL na s. 9 w celu ujednoczenia dokumentu.

Do niniejszego pisma dołączono techniczny raport zawierający opis etapów szacowania wartości użyteczności

#### **Uwaga AOTMiT nr 5**

*W ramach analizy podstawowej uwzględniono jedynie porównanie schematu pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU ze schematem cisplatyna + 5-FU. Analiza podstawowa powinna uwzględniać również schematy terapeutyczne przedstawione przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości, tj.:*

- pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs mieszane schematy chemioterapii,
- pembrolizumab + FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) vs mieszane schematy chemioterapii,
- pembrolizumab + XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina) vs mieszane schematy chemioterapii,
- pembrolizumab + wszystkie możliwe schematy chemioterapii vs mieszane schematy chemioterapii.

#### **Odpowiedź MSD Polska**

Analizę podstawową przeprowadzono z wykorzystaniem schematu chemioterapeutycznego stosowanego w badaniu klinicznym KEYNOTE-590. W ramach analizy wrażliwości testowano inne schematy możliwe do zastosowania z pembrolizumabem (scenariusze analizy wrażliwości od N2 do N4). Ostatecznie analiza ekonomiczna uwzględnia wszystkie wymienione przez AOTMiT warianty, a zaobserwowana zmienność wartości ICUR wskazuje na nieistotny wpływ przedmiotowego założenia na wyniki.

#### **Uwaga AOTMiT nr 6 a.**

*(...) Informacje przedstawione w pliku Excel w zakładce „Utility” nie pozwalają na pełną weryfikację przeprowadzonych obliczeń, które doprowadziły do końcowych wartości użyteczności wykorzystanych w modelu. Proszę o uzupełnienie danych pozwalające na przesłanie kolejnych etapów oszacowań.*

#### **Odpowiedź MSD Polska**

Do niniejszego pisma dołączono dokument źródłowy przedstawiający szczegółowy opis etapów szacowania wartości użyteczności

#### **Uwaga AOTMiT nr 6 b.**

*Nie przedstawiono uzasadnienia przyjęcia danych klinicznych uzyskanych w badaniu KEYNOTE-590 dla porównania schematu pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU ze schematem cisplatyna + 5-FU także dla innych rozważanych schematów. Należy zwrócić uwagę, że zarówno AE wnioskodawcy jak i wytyczne NCCN wskazują na niższą toksyczność oksaliplatyny względem cisplatyny. Natomiast według danych wejściowych uwzględnionych w modelu dla mieszanej chemioterapii, zawierającej m.in. oksaliplatynę, dla tych schematów terapeutycznych przyjęto takie same dane dot. zdarzeń niepożądanych jak dla schematu 5-FU + cisplatyna.*

#### **Odpowiedź MSD Polska**

W pierwszej kolejności należy podkreślić, że różnica w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych między wnioskowaną technologią a technologią opcjonalną wynosi całkowitej różnicy kosztów między ocenianymi technologiami. W efekcie wpływ na końcowy wynik analizy jest zaniedbywalny.

Co więcej, nie ma przesłanek by twierdzić, że toksyczność chemioterapeutyków stosowanych łącznie z pembrolizumabem będzie różniła się od dotychczasowej. Tym samym niższa hipotetyczna toksyczność oksaliplatyny będzie obniżała koszty

terapii zarówno w przypadku samej chemioterapii jak i immunochemioterapii opartej na pembrolizumabie. Zdaniem wnioskodawcy uprawnia to do przyjęcia przedstawionego w AE założenia.

Dla zobrazowania niewielkiego wpływu diskutowanego parametru, poniżej przedstawiono wyniki dla skrajnego scenariusza, w którym nie występują koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora. Podsumowane poniżej wyniki analizy, wskaźniki ICUR i ICER przyjmują wartości różniące się od scenariusza podstawowego o [redacted]. Należy podkreślić całkowicie teoretyczny charakter takich obliczeń (nie jest prawdopodobne, żeby toksyczność oksaliplatyny nie generowała żadnych kosztów).

[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]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Uwaga AOTMiT nr 7**

*Podczas określania udziałów poszczególnych schematów w ramieniu interwencji oraz komparatora wykorzystano dane uzyskane od jednego eksperta. Nie testowano wpływu przyjęcia alternatywnych udziałów na wyniki analizy.*

**Odpowiedź MSD Polska**

Zwracamy uwagę, że testowano 5 różnych wariantów uwzględniających udziały poszczególnych schematów w ramieniu interwencji oraz komparatora (scenariusze: podstawowy oraz wrażliwości N1-N4). Dodatkowo w ramach uzupełnienia dołączono 4 dodatkowe scenariusze (N1.1-N1.4) testujące skrajne wartości udziałów poszczególnych schematów w ramieniu komparatora. Zmiana parametru ICUR wyniosła w tych symulacjach [redacted]

**Uwaga AOTMiT nr 8**

*Należy przeprowadzić analizę z perspektywy wspólnej. Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie, iż „Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie i są pomijalne), dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego” (rozdz. 1.5 AE) jest niewystarczające.*

**Odpowiedź MSD Polska**

Współpłacenie pacjenta dotyczy jedynie farmakoterapii zmęczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Encorton. Koszt tego zdarzenia niepożądanego z perspektywy płatnika publicznego wynosi 4,14 PLN i ulega zwiększeniu do 5,58 PLN przy przyjęciu perspektywy wspólnej.

Całkowite koszty zdarzeń niepożądanych stanowią [redacted] a koszt leczenia zmęczenia jest najniższym kosztem tej kategorii uwzględnionym w analizie. Poniżej

zestawiono koszty i wyniki z obu perspektyw. Proszę zwrócić uwagę na finalną różnicę w wartościach ICER pomiędzy perspektywami, która wynosi [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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Uwaga AOTMiT nr 9**

Populacja przedstawiona w BIA uwzględnia jedynie pacjentów zdiagnozowanych w danym roku. Populacja pacjentów w BIA nie powinna ograniczać się jedynie do pacjentów zdiagnozowanych w danym roku, gdyż kryteria włączenia do programu lekowego spełniać będą także pacjenci zdiagnozowani we wcześniejszych latach. Zgodnie z kryteriami włączenia zawartymi w projekcie programu lekowego populacja wnioskowana obejmuje pacjentów m.in. z nieoperacyjnym rakiem przełyku lub z przerzutami, czyli uwzględnia także pacjentów po wcześniejszej resekcji guza, którzy wymagają dalszego leczenia (w tym pacjentów, u których pojawiły się przerzuty).

**Odpowiedź MSD Polska**

Nieoperacyjny rak przełyku jest obecnie stanem terminalnym, w którym mediana przeżycia jest niewiele dłuższa niż pół roku. Wobec tak krótkiego przeżycia nie należy oczekiwać kumulacji pacjentów z poprzednich lat, zatem szacowanie populacji docelowej w oparciu o zapadalność roczną stanowi wiarygodne przybliżenie.



**Uwaga AOTMiT nr 10**

Część kluczowych założeń w BIA oparto na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego, np.:

- odsetek pacjentów z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu spośród pacjentów z rakiem żołądka;
- odsetek pacjentów z typem gruczołowym raka;
- odsetek pacjentów, u których stosuje się chemioterapię;

- prognozowane udziały wnioskowanej technologii (przejęcie rynku);
- udziały poszczególnych schematów chemioterapii w ramieniu interwencji.

Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia takiego podejścia.

#### **Odpowiedź MSD Polska**

Przedstawione dane są wynikiem opinii [REDAKTOWANE], eksperta o znacznym doświadczeniu klinicznym i uznanej pozycji, zarówno w kraju jak i na świecie. [REDAKTOWANE]

Dodatkowo warto zauważyć, że wbrew uwadze AOTMiT, część spośród wymienionych parametrów była testowana w scenariuszowej analizie wrażliwości (m.in. scenariusz L, scenariusze N).

#### **Uwaga AOTMiT nr 11**

a. Nie podano dokładnego źródła informacji zamieszczonych w AKL w Aneksie 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Wskazano jedynie, że są to informacje pochodzące z FDA, EMA i MHRA, bez podania szczegółowych danych bibliograficznych.

b. W AE nie przedstawiono wartości źródłowych dla użyteczności wykorzystanych w modelu (patrz pkt 6a). W AE wskazano, że pochodzą one z badania KEYNOTE-590, natomiast nie wskazano publikacji, w której te dane są dostępne, a wartości te nie zostały przedstawione w AKL.

#### **Odpowiedź MSD Polska**

Źródła informacji zamieszczone w Aneksie 13 do AKL zostały uzupełnione. Do niniejszego pisma dołączono dokument źródłowy przedstawiający szczegółowy opis etapów szacowania wartości użyteczności [REDAKTOWANE]

#### **Uwaga AOTMiT nr 12**

W APD, AE i BIA powołano się na opinię eksperta klinicznego bez wskazania, o jakiego eksperta chodzi.

#### **Odpowiedź MSD Polska**

Dane osobowe eksperta wskazano w odpowiedzi MSD Polska na uwagę AOTMiT nr 10.

#### **Uwaga ogólna AOTMiT**

Proszę również o aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

#### **Odpowiedź MSD Polska**

Poniżej zestawiono dane kosztowe wykorzystane w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet oraz aktualne dane DGL i pochodzące z obwieszczenia Ministra Zdrowia.

#### Koszt substancji czynnych stosowanych w I i II linii leczenia

Oszacowania w analizach dokonano na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) — dane za wrzesień 2021. W poniższej tabeli zestawiono dane wykorzystane w analizie z aktualnymi danymi raportowanymi na stronie NFZ, tj. danymi za grudzień 2021. Nieznaczna zmiana procentowa w cenach niedrogich chemioterapeutyków sprawia, że potencjalny wpływ aktualizacji danych kosztowych na wyniki analizy jest niewielki.



Tabela 5. Koszt substancji czynnych

Substancja	Średni koszt NFZ za mg [PLN]		Zmiana [%]
	dane za wrzesień 2021	dane za grudzień 2021	
Cisplatyna	0,5029	0,5017	-0,24%
5-FU	0,0135	0,0135	-0,05%
Paklitaksel	0,3437	0,3260	-5,15%
Karboplatyna	0,2147	0,2142	-0,26%
Oksaliplatyna	0,4519	0,4309	-4,64%
Docetaksel	0,7636	0,7885	3,26%
Kapecytabina	0,0039	0,0037	-4,61%
Irynotekan	0,3031	0,2897	-4,41%

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Przy szacowaniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych założono, że tylko jedno z uwzględnionych zdarzeń (tj. leczenie zmęczenia) nie wymaga hospitalizacji i jest leczone wyłącznie farmakologicznie za pomocą produktu leczniczego Encorton. Jak wynika z poniższej tabeli, koszt za mg tego leku nie zmienił się do dnia 21 lutego 2022 r.

Tabela 6. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nazwa postaci i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Średni koszt za mg [PLN]		Zmiana [%]
		Obwieszczenie MZ z dnia 21 października 2021 r., DGL styczeń-wrzesień 2021 r.	Obwieszczenie MZ z dnia 21 lutego 2022 r., DGL styczeń-grudzień 2021 r.	
Encorton, tabl., 1 mg	05909991289416	0,0592	0,0592	0,00%
Encorton, tabl., 10 mg	05909990405312			
Encorton, tabl., 20 mg	05909990405411			
Encorton, tabl., 5 mg	05909990641192			
Encorton, tabl., 5 mg	05909990641185			