

OT.4231.70.2022.KO.3 Warszawa, dn. 12 stycznia 2023 r.

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118 CL, Schiphol, Holandia

Reprezentowana przez:

Michała Opuchlika

Szanowny Panie,

Na podstawie art. 35 ust. 2 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.), niniejszym informuję o następujących **niezgodnościach** analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg, 88 tabl., kod GTIN: 08720295000173
- **Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 150 mg, 84 tabl., kod GTIN: 08720295000180**

w ramach programu lekowego B.9.FM: „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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 2021 r., poz. 74):

I. Uwaga do całości analiz:

1. Zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach ewentualnych zmian w zapisach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” względem programu złożonego wraz z wnioskiem, wprowadzonych na etapie uzgodnień z Ministrem Zdrowia (MZ).

Odpowiedź:

Ostatecznie uzgodnione zapisy programu lekowego zostały uwzględnione w analizach.

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (**§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia**).

Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.

Jednocześnie w ramach porównania TUK+TRA+KAP z chemioterapią przedstawiono jedynie wyniki dla kapecytabiny i winorelbiny. W ocenie nie uwzględniono innych schematów finansowanych w ocenianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, które zostały przyjęte jako komparatory w APD (np. paklitaksel, karboplatyna). Przy tym nie podano wystarczającej argumentacji dla uzasadnienia wykluczenia części leków.

W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Odpowiedź:

[Redacted content]

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

3. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (**§ 2 Rozporządzenia**).

Analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (30.07.2022 r.) dane, m.in. w analizie klinicznej wyszukiwania dla NMA zostały przeprowadzone odpowiednio w styczniu i listopadzie 2020 r., dodatkowa aktualizacja w lutym 2022 r.

Odpowiedź:

Wyszukiwanie do analizy NMA zostało zaktualizowane, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Dodatkowo, aktualizacji wymaga również wyszukiwanie przeprowadzone na stronach EMA, ADRReports, FDA, URPLW MiPB, WHO UMC oraz stronach rejestrów badań klinicznych (data przeglądu 27.10.2021 r.).

Odpowiedź:

Wyszukiwanie zostało zaktualizowane.

Ponadto niezbędna jest aktualizacja wyszukiwania wytycznych klinicznych i refundacyjnych, w tym uwzględnienie najnowszych wytycznych NCCN version 4.2022 oraz rekomendacji refundacyjnych HAS oraz Zorginstituut Nederland.

Odpowiedź:

Przeprowadzono aktualizacje wyszukiwania wytycznych oraz rekomendacji finansowych, w wyniku której APD zostało uzupełnione o wytyczne *NCCN version 4.2022* oraz rekomendacje refundacyjne *HAS 2022* i *ZIN 2022*.

III. W ramach analizy klinicznej (AKL):

4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi w proponowanym programie lekowym do leczenia tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną mają być kwalifikowani pacjenci *w trzeciej lub czwartej linii leczenia przerzutowego raka piersi, a w drugiej tylko w przypadku, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca anty-HER2. Podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami anty-HER2.*

Przy czym, populację zakwalifikowaną do badania HER2CLIMB stanowią pacjenci, u których w ramach wcześniejszego leczenia zastosowano pertuzumab, trastuzumab i T-DM1 w leczeniu raka piersi, w tym co najmniej 1 linię leczenia anty-HER2 w ramach 3 terapii choroby zaawansowanej lub przerzutowej. Mediana poprzednich linii leczenia wyniosła 4 w populacji ogólnej oraz 3 u pacjentów z przerzutami. Tym samym wydaje się, że pacjenci analizowani w badaniu HER2CLIMB są na późniejszym etapie leczenia niż chorzy kwalifikowani do leczenia w ramach II linii programu lekowego.

Odpowiedź:

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, do leczenia tukatynibem w drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego mogliby się kwalifikować pacjenci uprzednio nieleczeni pertuzumabem np. w ramach ścieżki terapeutycznej: trastuzumab + chemioterapia (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa) → trastuzumab emtanzyny w ramach I-linii leczenia choroby przerzutowej → tukatynib w ramach II linii leczenia choroby przerzutowej). Jednocześnie, uprzednie leczenie m.in. pertuzumabem stanowiło kryterium włączenia do badania HER2CLIMB.

W związku z powyższym zasadne jest szersze omówienie w analizie klinicznej zgodności populacji pacjentów analizowanych w badaniu HER2CLIMB z pacjentami kwalifikowanymi do programu.

Odpowiedź:

Kryterium włączenia do badania *HER2CLIMB* stanowiła wcześniejsza terapia trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1. Zgodnie z *ChPL Tukysa®* oraz zapisami programu lekowego podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami anty-HER2. W związku z tym chorzy uczestniczący w badaniu *HER2CLIMB* byli bardziej uprzednio przeleczeni niż chorzy kwalifikujący się do leczenia w praktyce klinicznej. W związku z tym uwzględnienie w analizie badania *HER2CLIMB* reprezentuje podejście konserwatywne. Ponadto jednoczesne stosowanie dwóch przeciwciał anty-HER2 (trastuzumabu i pertuzumabu) jest bardziej skuteczne w porównaniu z monoterapią u chorych na przerzutowego raka piersi. Terapia skojarzona pertuzumab + trastuzumab + docetaksel stanowi standard w 1. linii leczenia przerzutowego raka piersi, co znajduje odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego [Pieńkowski 2017¹]. Brak wcześniejszego leczenia pertuzumabem występuje w populacji chorych z nawrotem po leczeniu operacyjnym występującym w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia. [REDACTED]

[REDACTED]

¹ <https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkoroche/Her2.pdf>

5. Opis metodyki badań wtórnych, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania badania (**§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia**).

Nie wskazano źródeł finansowania dla przeglądów DeBusk 2021, Simmons 2022 i Zhang 2021.

Odpowiedź:

Analiza kliniczna została uzupełniona o wskazanie źródeł finansowania dla przeglądów *DeBusk 2021*, *Simmons 2022* i *Zhang 2021*.

6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (**§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**).

W analizie profilu bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP vs. PLC+TRA+KAP przeprowadzonej na podstawie badania HER2CLIMB (Murthy 2020) nie przedstawiono oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych (tab. 40-44 AKL). Należy uzupełnić wyniki o oszacowanie wartości poziomu istotności (wartość p).

Ponadto w ramach analizy NMA, w zakresie profilu bezpieczeństwa porównawczą ocenę wyników ograniczono do syntezy jakościowej. Brak jest ilościowej analizy raportowanych wyników. Powyższe braki wymagają uzupełnienia lub szczegółowego wyjaśnienia.

Odpowiedź:

[Redacted response content]

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):

7. Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (**§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**).

Należy zauważyć, że w analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania pacjentów, które stanowią koszt różniący w przypadku porównania TUK+TRA+KAP z chemioterapią. Przedmiotowe koszty powinny zostać uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Odpowiedź:

W ramach analizy podstawowej zostały uwzględnione koszty monitorowania chorych, tzn. roczny ryczałt diagnostyki w trakcie leczenia chorych w programie lekowym oraz roczne koszty oceny skuteczności chemioterapii. Koszty te są utożsamiane z kosztami monitorowania chorych. (Rozdział 7.3 Analizy Ekonomicznej).

8. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (**§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia**).

Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od progresji. Pacjent pozostaje w tym stanie aż do progresji choroby lub zgonu. Jednocześnie pacjent pozostaje w stanie progresji choroby aż do wystąpienia zgonu. Brak jest możliwości powrotu do stanu wolnego od progresji po zastosowaniu kolejnych linii leczenia, co wydaje się nie być zgodne z wynikami badań klinicznych. Istnieje konieczność zmiany założeń do modelu lub uzasadnienia powyższego podejścia.

Odpowiedź:

[Redacted text block]

Dodatkowo w analizie podstawowej dla porównań tukatynibu + trastuzumabu + kapecytabiny z komparatorami średnie użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Lloyd 2006. Jednocześnie nie przedstawiono uzasadnienia powyższego wyboru.

Odpowiedź:

[Redacted text block]

Ponadto, bez wskazania uzasadnienia przyjęto tożsame wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia dla wszystkich uwzględnionych komparatorów, w tym terapii aktywnych (T-DM1,

[Redacted text block]

LAP + KAP) stosowanych na wcześniejszych liniach leczenia oraz chemioterapii (KAP i WIN w monoterapii).

Wyjaśnienia wymaga również kwestia przyjętego dekrementu użyteczności w ramach progresji choroby, uwzględniając przy tym np. zmiany wartości użyteczności obliczone na podstawie badania HER2CLIMB w ramieniu komparatora. Alternatywne założenia dotyczące wartości użyteczności powinny zostać uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź:

[Redacted]

Model uwzględniony w analizie ekonomicznej nie różnicuje komparatorów w zależności od linii leczenia. Takie podejście jest nieuzasadnione, ze względu na stosowanie wybranych komparatorów w różnych liniach leczenia (a więc u pacjentów w różnym stanie i z różnymi możliwościami terapeutycznymi w przypadku nawrotu choroby). W związku powyższym, wyniki analizy ekonomicznej należy przedstawić również w zależności od linii stosowania TUK+TRA+KAP z uwzględnieniem skuteczności poszczególnych komparatorów.

Odpowiedź:

[Redacted]

Ponadto, ze względu na szczególnie złe rokowanie, uzasadnione jest przeprowadzenie odrębnej analizy dla populacji pacjentów z przerzutami do mózgu.

Odpowiedź:

Złożony wniosek dotyczy populacji generalnej HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, zatem nie jest zasadne wyodrębnianie populacji chorych z przerzutami do mózgu w Analizie Ekonomicznej.

Dodatkowo, prawdopodobnie nie byłoby możliwe odnalezienie odpowiednich badań w takiej podgrupie chorych dla wszystkich analizowanych komparatorów. Istotnym źródłem heterogeniczności między badaniami uwzględnionymi w NMA było włączenie chorych z przerzutami do mózgu. W niektórych badaniach chorzy z kontrolowanymi i bezobjawowymi przerzutami do mózgu kwalifikowali się do włączenia, ale badania te nie podawały konkretnej liczby włączonych chorych. Przykładowo: w badaniu YUAN¹⁰ wykluczono natomiast wszystkich chorych z przerzutami do mózgu w ramach kryteriów kwalifikacji. Jedynie w badaniu HER2CLIMB uwzględniono chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu.

W rekomendacji NICE 2022¹¹ wskazano, że NMA Wnioskodawcy najprawdopodobniej nie uwzględniło wszystkich korzyści wynikających ze stosowania skojarzonego leczenia tukatynibem, zwłaszcza w przypadku chorych z przerzutami do mózgu. Przeprowadzenie analizy w populacji generalnej należy uznać za podejście konserwatywne ze względu na lepsze wyniki TUK+TRA+KAP w podgrupie z przerzutami do mózgu w badaniu HER2CLIMB. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym wśród chorych z przerzutami do mózgu wyniosła 9,9 miesiąca. Zastosowanie tukatynibu obniżyło o 68% ryzyko progresji choroby lub zgonu względem grupy kontrolnej (HR: 0,32 (95% CI, 0,22; 0,48)). W badaniu HER2CLIMB w populacji ogólnej mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BICR) w populacji objętej analizą pierwszorzędnego punktu końcowego było o 46% niższe w grupie chorych leczonych TUK względem grupy kontrolnej (HR: 0,54 (95% CI, 0,42; 0,71)).

¹⁰ Yuan P, Hu X, Sun T, i in. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. Eur J Cancer. 2019;112:57–65.

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta34/documents/assessment-report-on-trastuzumab-for-advanced-breast-cancer2>

9. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (**§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia**).

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentki z chorobą przerzutową, które poddawane są terapii w 2. i późniejszych liniach leczenia oraz pacjentów z przerzutami do mózgu, w przypadku których rokowanie nie jest pomyślne. W tej sytuacji przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego wydaje się założeniem nadmiernie optymistycznym. W związku powyższym konieczne jest przetestowanie w ramach analizy wrażliwości krótszych horyzontów czasowych.

Odpowiedź:

W analizie wrażliwości testowano 10-letni horyzont czasowy.

10. BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (**§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia**).

Aktualnych wydatków płatnika publicznego, ponoszonych na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu nie należy utożsamiać z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego, tak jak zostało to przyjęte w analizie wnioskodawcy. Wydatki oszacowane w „scenariuszu istniejącym”, stanowią prognozę w horyzoncie czasowym BIA (na lata przyszłe). Natomiast aktualne wydatki powinny stanowić punkt wyjścia scenariuszy porównywanych w BIA oraz uwzględniać aktualną praktykę kliniczną stosowaną u pacjentów w omawianym wskazaniu.

Odpowiedź:

Należy zauważyć, że dane rozliczeniowe NFZ publikowane są z opóźnieniem, zatem nie można przeprowadzić analizy „aktualnych” na dzień złożenia wniosku wydatków. W analizie BIA przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2023 do grudnia 2024, zatem początek horyzontu pokrywa się z datą Pisma w sprawie minimalnych wymagań i oceną wniosku. Jest to zatem punkt wyjścia scenariuszy porównywanych w BIA. W analizie uwzględniono aktualną praktykę kliniczną stosowaną u pacjentów w omawianym wskazaniu. Jednakże ze względu na uwzględnienie jedynie nowych chorych i ich stopniowe włączanie do leczenia, należy przypuszczać, że realne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego są bliższe

prognozowanemu drugiemu rokowi analizy BIA. Należy mieć jednak na uwadze, że oszacowanie tych wydatków jest wymaganiem czysto formalnym i nie wpływają w jakikolwiek sposób na finalne wynik analizy wpływu na budżet, czyli wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii.

V. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):

11. AR zawiera przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań bez podziału na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej (**§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**).

Istnieje konieczność przedstawienia wyników analizy racjonalizacyjnej w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Odpowiedź:

Wyniki analizy racjonalizacyjnej zostaną podzielone na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.

VI. W ramach wskazania źródeł danych:

12. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (**§ 8 ust. pkt 2 Rozporządzenia**).

Przedstawiono wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów w celu zweryfikowania istniejącej w Polsce praktyki klinicznej oraz przytoczono opinie ekspertów dotyczące liczebności pacjentów, jednak nie podano imion i nazwisk ankietowanych ekspertów. Ponadto nie przekazano plików źródłowych dla NMA.

Odpowiedź:

W ramach odpowiedzi Wnioskodawca przychyliła się do uwagi i załącza nazwiska ekspertów nieprzypisane do ankiet oraz pliki źródłowe dla NMA.

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych komunikatów DGL oraz zaktualizowanie wysokości progu opłacalności (175 926 PLN/QALY).

Odpowiedź:

W odpowiedzi dołączono dokument z aneksem zawierającym opis przeprowadzonej aktualizacji wycen oraz progu opłacalności dla podstawowych wyników analizy wraz z modelem pozwalającym na odwzorowanie oszacowań.

Ponadto, ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W analizach wnioskodawcy jako komparator obrano trastuzumab emtanzynę (T-DM1), lapatynib + kapecytabina (LAP+KAP), winorelbina (WIN), kapecytabinę (KAP), natomiast zasadne wydaje się uwzględnienie również trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) jako komparatora dodatkowego, ze względu na niedawną ocenę AOTMiT.

Odpowiedź:

Na moment składania pierwotnych analiz w domenie publicznej nie było zlecenia dla trastuzumabu derukstekanu. Dodatkowo na moment składania odpowiedzi w sprawie minimalnych wymagań ten lek nadal nie jest refundowany, a tym samym Wnioskodawca nie jest w posiadaniu oficjalnych danych kosztowych dla T-DXd zatem nie jest możliwe przeprowadzenie analizy porównawczej.