

Warszawa, dn. 3 października 2024 r.

**Szanowny Pan**  
**Daniel Rutkowski**  
Prezes Agencji Oceny Technologii  
Medycznych i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Talzenna®** (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”; znak sprawy: PLR.4500.2926.2023.19.PRU.

*Szanowny Panie Prezesie,*

w odpowiedzi na pismo otrzymane 27 sierpnia 2024 roku, znak OT.423.1.49.2024.2.DPM w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826;
- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466

w ramach programu lekowego **B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”**, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. 2023 poz. 2345), Pfizer Polska sp. z o.o., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

## I. Uwagi do całości analiz

### Uwaga 1.

W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę uwzględniono aktualnie refundowane komparatory tj. abirateron oraz enzalutamid. W związku z przeprowadzonymi przez Agencję ocenami wniosków o objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega zawierającego niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu (nr 36/20241 w BIP AOTMiT) oraz olaparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu (nr 64/20242 w BIP AOTMiT) w zbliżonych wskazaniach zasadnym jest przedstawienie dodatkowo porównania z ww. produktami leczniczymi. Produkt leczniczy Akeega jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Natomiast produkt leczniczy Lynparza był oceniany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

### Odpowiedź 1.

Zgodnie z § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań, Analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Jedynie w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych należy przedstawić porównanie z innymi technologiami opcjonalnymi.

Analitycy Agencji wskazali, że „W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę uwzględniono aktualnie refundowane komparatory tj. abirateron oraz enzalutamid”. Tym samym, analiza spełnia minimalne wymagania określone Rozporządzeniem pod względem porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Ponadto, porównanie talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem z niraparybem oraz olaparybem stosowanych w skojarzeniu z octanem abirateronu nie jest zasadne z następujących powodów:

- w momencie składania wniosku niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega®) oraz olaparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu abirateronu (produkt leczniczy Lynparza®) nie były terapiami refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu;
- w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na 1 października 2024 r. wspomniane powyżej terapie nadal nie zostały umieszczone na liście leków refundowanych;
- w związku z tym, że niraparyb oraz olaparyb stosowane w skojarzeniu z octanem abirateronu nie zostały dodane do Programu lekowego B.56, nie jest znana populacja docelowa dla tych leków;
- w związku z powyższym, Wnioskodawca nie jest w posiadaniu realnych kosztów wskazanych terapii, które miałyby być podstawą do analiz kosztowych. Należy zauważyć, że obecnie refundowany (w ramach PL B.50 we wskazaniu rak jajnika) jest jedynie niraparyb o nazwie handlowej Zejula®, który jest lekiem jednoskładnikowym, natomiast wskazywany produkt leczniczy Akeega® zawiera połączenie niraparybu i octanu abirateronu. Produkt Lynparza® jest obecnie refundowany, natomiast jak wskazano powyżej nie został on objęty refundacją w omawianym wskazaniu, zatem aktualne warunki finansowania mogą nie odpowiadać tym które zostaną ustalone w toku postępowania dla nowej decyzji refundacyjnej;

- brak ostatecznych zapisów definiujących populację docelową dla niraparybu oraz olaparybu stosowanych w skojarzeniu z octanem abirateronu jest kluczowym ograniczeniem, ponieważ populacje te mogą nie być zbieżne z populacją wnioskowaną, a dodatkowo wnioskowane populacje nie są zbieżne z populacją wnioskowaną dla talazoparybu:
  - w przypadku olaparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu, wniosek dotyczył objęcia refundacją Lynparza® u chorych z mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, natomiast zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wskazali zawężenie populacji do chorych z mutacją w genie *BRCA* jako warunek pozytywnej rekomendacji. W uzasadnieniu zwrócono uwagę, że terapia olaparybem wyróżnia się skutecznością i wskazuje na istotnie kliniczny wpływ u chorych z mutacją w genie *BRCA*. W przypadku przyjęcia takiego zapisu w Programie lekowym, populacja docelowa dla olaparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu byłaby zawężona względem populacji wnioskowanej dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem;
  - w przypadku niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu wniosek dotyczył objęcia refundacją Akeega® u chorych z mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana z obecnością mutacji w genach *BRCA1/BRCA2*. Populacja docelowa dla niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu jest zawężona względem populacji wnioskowanej dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem;
  - w przypadku talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem, określenie populacji docelowej, w tym zdefiniowanie rodzajów mutacji *HRR* zostało uzgodnione z ekspertami klinicznym. Co istotne, wybór mutacji nie został zakwestionowany na etapie uzgadniania zapisów wnioskowanego Programu lekowego;
  - biorąc pod uwagę powyższe, wykonanie porównania TALA+ENZ vs NIRA+ABI / OLA+ABI wymagałoby zawężenia populacji wnioskowanej wyłącznie do chorych z mutacją w genie *BRCA*. Byłaby to populacja zawężona względem wnioskowanej określonej zapisami proponowanego Programu lekowego.

**Biorąc pod uwagę powyższe, niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz olaparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu nie stanowią komparatora dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem, ponieważ nie są to opcje obecnie refundowane we wnioskowanej populacji oraz wnioskowana dla nich populacja nie jest zbieżna z wnioskowaną populacją dla talazoparybu.**

Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom Agencji, pomimo iż opcje te nie stanowią komparatora i nie ma możliwości wykonania oszacowań ekonomicznych, w Analizie klinicznej przedstawiono dodatkowe wyniki analizy MAIC porównującej talazoparyb stosowany w skojarzeniu z enzalutamidem z niraparybem oraz olaparybem stosowanych w skojarzeniu z octanem abirateronu w populacji chorych na mCRPC i mutacją w genach *HRR*.

## **II. W ramach analizy klinicznej (AKL)**

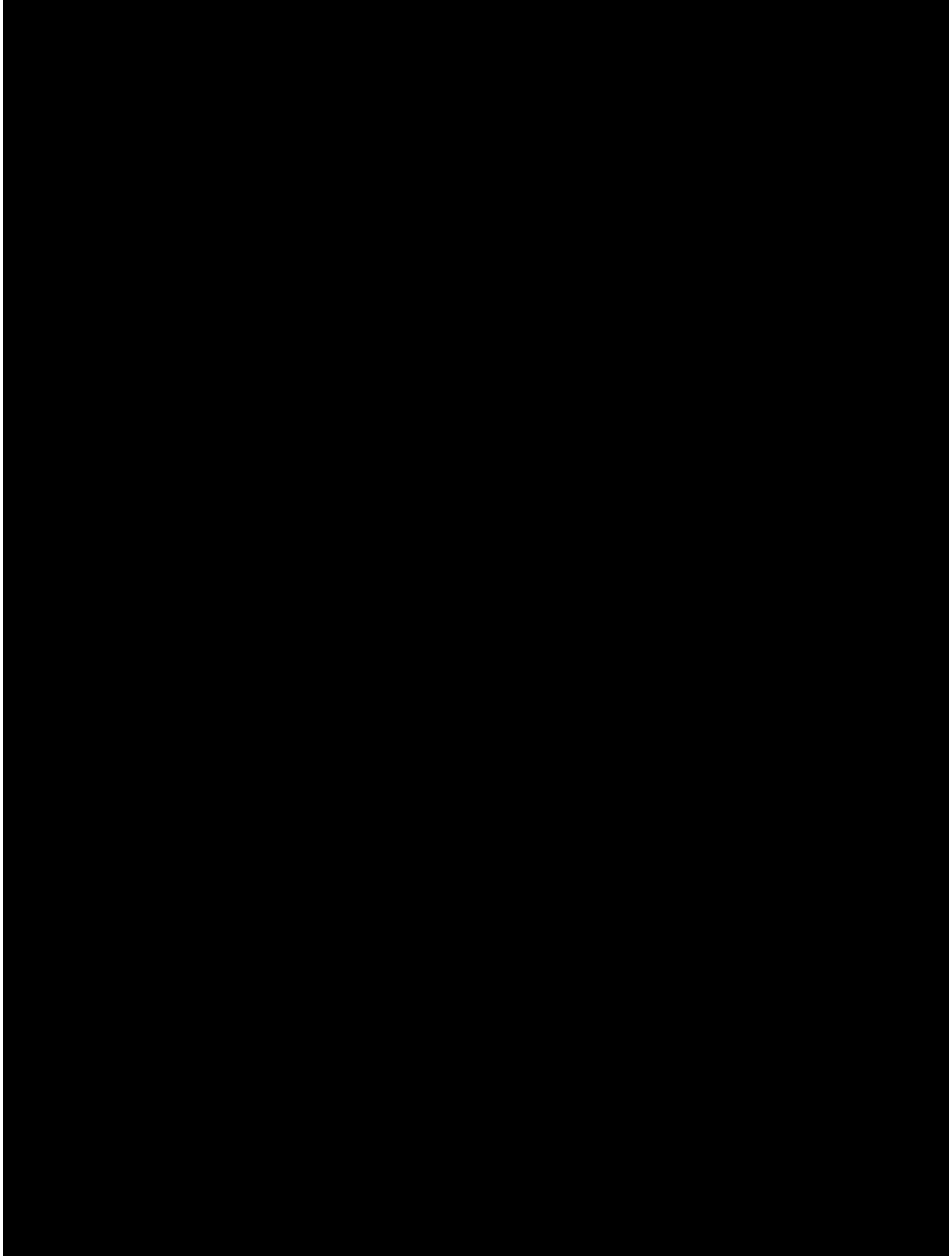
### **Uwaga 2.**

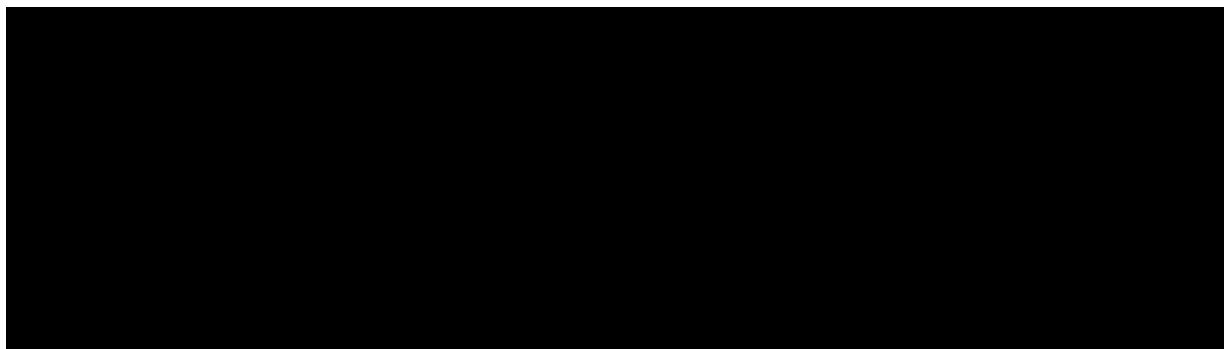
AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

W ramach AKL w kryteriach włączenia do przeglądu dla komparatorów uwzględniono jedynie abirateron (jako interwencję) oraz enzalutamid (jako komparator). Tym samym włączanie badań, w których pacjenci nie stosowali enzalutamidu (m.in. badanie PROpel) nie było możliwe. Taka konstrukcja przeglądu uniemożliwiła także włączenie badania MAGNITUDE, w którym pacjenci z mCRPC o znanym statusie *HRR* zostali przydzieleni do interwencji niraparyb + abirateron vs placebo + abirateron.

## Odpowiedź 2.

Jak wspomniano w *Analizie klinicznej* (rozdział 4.), od Wnioskodawcy otrzymano SLR, którego celem było zidentyfikowanie wszystkich dowodów klinicznych dla terapii stosowanych u chorych na mCRPC. Tym samym, odnalezione zostały wszystkie badania dla octanu abirateronu, w tym wskazane przez Analityków Agencji badania *PROpel* oraz *MAGNITUDE*.





Analiza ww. badań wykazała, że jedynie dla 2 z nich (*PROpel* i *MAGNITUDE*) dostępne są pełne teksty, zawierające szczegółową charakterystykę chorych oraz wyniki dla populacji chorych z mCRPC i obecnością mutacji w genach *HRR*. Należy mieć na uwadze, że przedstawienie w analizie prostego zestawia wyników dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem (badanie *TALAPRO-2*) z wynikami dla octanu abirateronu w oparciu o zidentyfikowane badania wiązałoby się ze zbyt dużą niepewnością i byłoby obarczone zbyt dużym błędem. Proste zestawienie uniemożliwia bowiem wnioskowanie o przewadze jednej terapii nad drugą na podstawie przedziałów ufności oraz pomija moc statystyczną oszacowań w poszczególnych badaniach.

Wykonanie pośredniego porównania TALA+ENZ vs ABI poprzez wspólną referencję (ENZ) w oparciu o wyniki z badań RCT, pozwoliłoby zwiększyć wiarygodność porównania, ponieważ zostałyby ono oparte na wspólnym punkcie odniesienia, co umożliwiłoby redukcję potencjalnych różnic wynikających z różnic w populacji badanych czy metodologii badań.

Ze względu na brak badań RCT porównujących ENZ vs ABI, ostatecznie w analizie wykorzystano dostarczoną przez Wnioskodawcę analizę MAIC.

Należy mieć na uwadze, że mimo iż określone w aktualizacji kryteria włączenia do przeglądu dla komparatora uwzględniły octan abirateronu (jako interwencję) oraz enzalutamid (jako komparator), to strategia została opracowana w taki sposób aby odnaleźć wszystkie badania dla octanu abirateronu.



Szczegółowy opis przedstawiono w *Analizie klinicznej* (rozdział 13.3).



### **III. W ramach analizy wpływu na budżet (AWB):**

#### **Uwaga 3.**

AWB nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

W AWB Wnioskodawcy nie wskazano sposobu obliczenia aktualnych rocznych wydatków, natomiast w modelu elektronicznym są one równe wartości kosztów ponoszonych w II roku analizy w scenariuszu istniejącym, tym samym nie odpowiadają aktualnie ponoszonym przez płatnika publicznego wydatkom.

#### **Odpowiedź 3.**

W ramach AWB w wersji 1.1. rozszerzono i zmieniono opis szacowania aktualnych wydatków płatnika (Rozdział 2.8.1). Oszacowania zostały oparte o sposób naliczania kosztów naliczanych w scenariuszu istniejącym, z uwzględnieniem populacji właściwej dla 2024 roku. Należy podkreślić, że przedstawione szacunki nie mają wpływu na inne wyniki analizy wpływu na budżet.

#### **Uwaga 4.**

AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

W ramach AWB Wnioskodawcy w rozdz. 2.3 „Perspektywa” wskazano, iż analizy przeprowadzone są jedynie z perspektywy płatnika publicznego, natomiast w ramach analizy wielokrotnie wskazywano, iż „Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego” (str. 8), bądź „[...] wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego, które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej” (na str. 34). Uprzejmie proszę o wyjaśnienie nieścisłości, a w przypadku przeprowadzenia oszacowań również z perspektywy wspólnej o przedstawienie wyników w ramach AWB.

#### **Odpowiedź 4.**

W ramach AWB w wersji 1.1. ujednolicono zapisy. W ramach dołączonego arkusza kalkulacyjnego istnieje możliwość wygenerowania wyników w perspektywie wspólnej, jednakże ze względu na niewielkie różnice w wynikach odstąpiono od ich pokazywania w dokumencie tekstowym analizy.

### **IV. Źródła informacji:**

#### **Uwaga 5.**

Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

W analizach wykorzystano dane otrzymane od Wnioskodawcy – (m.in. 4 dokumenty: GVD 2023, CSR Cohort-2, SLR 2023, MAIC 2024). Zwracam się z prośbą o udostępnienie danych niepublikowanych w celu umożliwienia ich weryfikacji.

W AWB nie przedstawiono źródła: Liczby chorych rozpoczynających leczenie w danym roku w programie B.56 (Arkusz „Populacja”, B75:177) prowadzących do oszacowania łącznej liczby nowych chorych leczonych w stanie mCRPC w Tabeli 4, str. 19 AWB Wnioskodawcy.

Jako źródło informacji dot. odsetka chorych z opornym na kastrację rakiem prostaty wśród wszystkich chorych na raka prostaty oraz z przerzutami wśród chorych z opornym na kastrację rakiem prostaty wskazano abstrakt konferencyjny Marteau 2014. W dokumencie nie odnaleziono tych danych.

#### Odpowiedź 5.

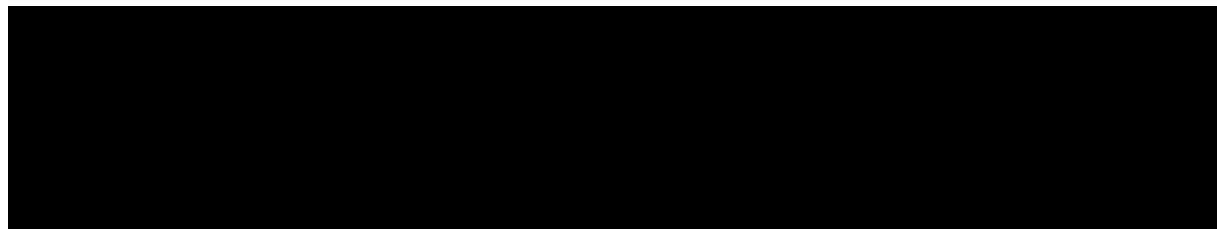
Materiały zostaną załączone do poufnych danych źródłowych wraz z zaktualizowanymi analizami.

W AWB przedstawiono źródło dla liczby chorych rozpoczynających leczenie w danym roku w programie B.56 (Arkusz „Populacja”, B75:177) prowadzących do oszacowania łącznej liczby nowych chorych leczonych w stanie mCRPC w Tabeli 4. [REDACTED]

W abstrakcie konferencyjnym *Marteau 2014* wskazano w tabeli 3 odsetki odpowiednie dla Polski:

|  | GER | FR  | UK  | IT  | SP  | NL  | BE  | PO  | AUS |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>% Incident CRPC on Total PCa Incidence</b>            | 34% | 36% | 31% | 33% | 37% | 37% | 28% | 25% | 29% |
| <b>Breakdown of Incident CRPC Patients According to:</b> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <b>Metastatic CRPC</b>                                   | 68% | 80% | 81% | 75% | 73% | 78% | 74% | 81% | 77% |
| <b>Non-metastatic CRPC</b>                               | 32% | 20% | 19% | 25% | 27% | 22% | 26% | 19% | 23% |

Co odpowiada wartościom przyjętym w analizie wpływu na budżet przedstawionym w tabeli 3:



Tym samym wskazane źródło zawiera dane wykorzystane w analizie.