

Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

Phesgo[®] (pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi:

- wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy
- uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia [REDACTED]

Spis treści

1	Uwagi do analizy klinicznej (AKL).....	4
1.1	Uwaga 1.....	4
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	4
1.2	Uwaga 2.....	6
1.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	7
2	Uwagi do analizy ekonomicznej (AE).....	8
2.1	Uwaga 3.....	8
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	9
2.2	Uwaga 4.....	11
2.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	12
3	Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA).....	13
3.1	Uwaga 5.....	13
3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	14
4	Prośby Agencji, wykraczające poza wymagania minimalne.....	15
4.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	15

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Phesgo®, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 30 maja 2025 r. (znak sprawy: OT.423.1.34.2025.6.PB).

1 Uwagi do analizy klinicznej (AKL)

1.1 Uwaga 1

AKL nie jest zgodna z kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, tj. zgodność z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowano populację jako pacjentów z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy lub z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi. Natomiast w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia wczesnego, nieprzerzutowego HER2-dodatniego raka piersi.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Kryteria włączenia do przeprowadzonego przeglądu systematycznego, sformułowane w analizie problemu decyzyjnego, odpowiadają populacji wnioskowanego programu lekowego – w toku przeglądu poszukiwano badań przeprowadzonych w populacji chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi: (1) wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy lub (2) zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; wcześniej nieleczonego. Przytoczone kryteria definiują populację przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wobec czego spełniony został przepis, o którym mowa w § 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia: **kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, tj. „kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu (...), w zakresie charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania” są zgodne z populacją docelową wskazaną we wniosku.** Zastosowana w przeglądzie strategia wyszukiwania, biorąc pod uwagę zastosowane słowa kluczowe i filtry, umożliwiała identyfikację i włączenie do analizy badań przeprowadzonych w tak zdefiniowanej populacji chorych – o ile badania takie zostały przeprowadzone.

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych, do przeprowadzonego przeglądu włączono wszystkie zidentyfikowane badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. Jak

zauważono w przedmiotowym piśmie, do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia wczesnego, nieprzerzutowego HER2-dodatniego raka piersi. Jak wyszczególniono w rozdziale 5.2.1, pacjentki kwalifikowane do obu włączonych badań (FeDeriCa i PHranceSCa) były obciążone wysokim ryzykiem wznowy. W badaniu FeDeriCa wysokie ryzyko wznowy zdefiniowano poprzez obecność średnicy guza pierwotnego >2 cm lub zajętych węzłów chłonnych. Kryteriów takich nie zawarto w protokole badania PHranceSCa, niemniej do tej próby kwalifikowano pacjentki, które ukończyły przed włączeniem do badania leczenie neoadiuwantowe z udziałem chemioterapii, pertuzumabu i trastuzumabu, w związku z czym (mając na uwadze warunki rejestracji i zalecenia wytycznych klinicznych dotyczące stosowania tzw. podwójnej blokady HER2 w systemowym leczeniu okołooperacyjnym) chore włączone do badania PHranceSCa również były rekrutowane z populacji chorych o zwiększonym ryzyku wznowy.

Poza wspomnianymi w piśmie Prezesa Agencji badaniami z randomizacją, do przeglądu systematycznego włączono także dwa badania obserwacyjne (*Harding 2024* i PHASTER), oceniające efektywność stosowania wnioskowanej terapii w rzeczywistej populacji chorych na raka HER2-dodatniego, która jednocześnie była także zgodna z przyjętymi kryteriami włączenia do przeglądu, odpowiadającymi docelowej populacji wnioskowanego programu lekowego. Kohorty pacjentek opisane we włączonych badaniach obserwacyjnych obejmowały populacje chorych na raka piersi kwalifikowanych w rutynowej praktyce ośrodków uczestniczących w badaniu do leczenia anty-HER2, bez jakichkolwiek ograniczeń dotyczących stadium zaawansowania choroby lub czynników ryzyka, innych niż wynikałyby ze wskazań rejestracyjnych i zaleceń wytycznych praktyki klinicznej. Obejmowały zatem rzeczywistą populację chorych odpowiadającą populacji docelowej programu, tj. pacjentek z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego) HER2-dodatniego raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy lub z rozpoznaniem zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Oba badania przeprowadzono ponadto w ośrodkach europejskich (Wielka Brytania, Włochy), uznanie populacji wspomnianych badań za reprezentatywnych również dla polskiej praktyki klinicznej wydaje się zatem uzasadnione.

Istotnie, kluczowe dowody naukowe, w postaci badań z randomizacją, zostały przeprowadzone w populacji chorych na raka wczesnego. Brak badań z randomizacją w populacji chorych z rakiem przerzutowym jest zatem pewnym ograniczeniem dostępnych danych naukowych, nie stanowiąc jednak naruszenia wymagań minimalnych. Należy ponadto mieć na uwadze, że substancje czynne zawarte we wnioskowanym produkcie Phesgo® są identyczne z zawartymi we wcześniej zarejestrowanych i stosowanych lekach zawierających pertuzumab do wlewów dożylnych (Perjeta®), jak również trastuzumab do podań

dożylnych (Herceptin IV®) i podskórnych (Herceptin SC®). Zastąpienie leczenia skojarzonego pojedynczymi preparatami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab wnioskowanym, złożonym produktem do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w postaci większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, nie pogorszonej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków. Zachowanie nie pogorszonej skuteczności i bezpieczeństwa leku Phesgo® względem standardowych postaci pertuzumabu i trastuzumabu zostało w sposób wystarczający udowodnione w populacji chorych na wczesnego raka piersi. Zgodnie z akceptowanym przez Europejską Agencję Leków (EMA) podejściem *pharmacokinetic bridging* nie było zatem konieczne powtarzanie testów klinicznych III fazy na populacji chorych z rakiem przerzutowym.¹ Z kolei dodatkowe korzyści pozakliniczne, obejmujące komfort i preferencje pacjentek, jak również wydajność leczenia z perspektywy ośrodków onkologicznych zostały w przedłożonej analizie klinicznej wykazane w oparciu zarówno o dane z badania randomizowanego (PHranceSCa), jak i dwóch włączonych badań obserwacyjnych.

1.2 Uwaga 2

AKL nie zawiera analizy porównania z refundowanymi technologiami podstawowej o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji i obejmuje jedynie jedną z wnioskowanych subpopulacji pacjentów (§ 4 ust. 3 pkt 1 oraz pkt 7 Rozporządzenia). W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowano komparator jako leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów: - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego, - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego w skojarzeniach z chemioterapią analogicznie do zdefiniowanych dla interwencji. Natomiast w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące wyłącznie leczenia wczesnego, nieprzerzutowego HER2-dodatniego raka piersi. W badaniach tych porównano terapię anty-HER2 z użyciem pertuzumabu (P) w połączeniu z trastuzumabem (H), podawaną w formie złożonego produktu leczniczego do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC-PH), z terapią wykorzystującą dwa oddzielne preparaty przeznaczone do wlewów dożylnych (IV-P+H).

¹ Takie podejście w ocenie wnioskowanego leku Phesgo®, a uprzednio także – trastuzumabu SC i rytuksymabu SC, zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków (EPAR Phesgo 2020, EPAR Herceptin SC 2013, EPAR MabThera SC 2014) [piśmiennictwo dostępne w przedłożonej analizie klinicznej].

1.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Jak wyjaśniono wyżej, w odpowiedzi na Uwagę 1, nie można zgodzić się ze stwierdzeniem, jakoby analiza kliniczna obejmowała „jedynie jedną z wnioskowanych subpopulacji pacjentów” – ogółem, biorąc pod uwagę włączone badania kliniczne z randomizacją oraz badania obserwacyjne, przedstawione dane uzyskano w szerokiej populacji pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi: nieprzerzutowego, z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego (przerzutowego), przy pewnych ograniczeniach, nie stanowiących jednak naruszenia wymagań minimalnych.

W odniesieniu do przytoczonego w przedmiotowym piśmie wymogu z § 4 ust. 3 pkt 1 oraz pkt 7 Rozporządzenia, tj. zawarcia w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych „porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi”, gdzie „refundowana technologia opcjonalna” definiowana jest zgodnie z treścią § 2 pkt 7 Rozporządzenia, jako „technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku”, należy stwierdzić, że wymóg ten został spełniony w przedłożonej analizie klinicznej. W szczególności:

- (1) Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, predefiniowane w analizie problemu decyzyjnego i przyjęte w procesie selekcji publikacji (rozdz. 2.1.3 analizy klinicznej), umożliwiały włączenie do przeglądu systematycznego wszystkich badań porównujących wnioskowaną technologię medyczną z terapiami finansowanymi w dniu złożenia wniosku ze środków publicznych: „pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego”, „pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego”, w skojarzeniach z chemioterapią (analogicznie do schematów zdefiniowanych dla interwencji). Zastosowana w przeglądzie strategia wyszukiwania, biorąc pod uwagę słowa kluczowe i filtry, umożliwiała identyfikację badań, w których dowolny z wymienionych komparatorów był stosowany w grupie kontrolnej – o ile badania takie zostały przeprowadzone. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych, do przeglądu włączono wszystkie zidentyfikowane badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia.
- (2) Do analizy klinicznej włączono dwa badania z randomizacją, w których wnioskowaną interwencję porównywano bezpośrednio (*head-to-head*) z terapią z wykorzystaniem pertuzumabu do podawania dożylnego w skojarzeniu z trastuzumabem do podawania dożylnego (rozdz. 5 analizy

klinicznej). Także w dwóch włączonych badaniach obserwacyjnych wnioskowane leczenie produktem Phesgo® porównano z terapią skojarzoną odrębnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu do podań dożylnych (porównanie u tych samych pacjentek – w sekwencji lub porównanie równoległych kohort). **Pełniąc rolę komparatora we wszystkich włączonych badaniach pierwotnych terapia „pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego” spełnia kryteria definicyjne refundowanej technologii opcjonalnej (§ 2 pkt 7 Rozporządzenia), a przedstawiony w analizie klinicznej przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera (w rozdz. 5. i 6.) porównanie ze wspomnianą refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Przedmiotowe przepisy Rozporządzenia należy zatem uznać za spełnione.**

Istotnie, nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PH do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC (postać trastuzumabu stosowana i refundowana w Polsce w docelowej populacji wnioskowanego programu), co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Ograniczenia dostępnych danych nie stanowią jednak naruszenia wymagań minimalnych. Analizując wpływ wspomnianego ograniczenia na wnioski z przedłożonej analizy klinicznej należy mieć na uwadze, że oceniana interwencja i oba wskazane komparatory zawierają pertuzumab i trastuzumab – te same, znane i długotrwale stosowane we wnioskowanych wskazaniach substancje czynne, o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie oraz ugruntowanej pozycji w leczeniu wskazanej we wniosku grupy chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Pod względem drogi podania i dawek terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest przy tym jeszcze bardziej zbliżona do ocenianej interwencji niż dostępny w badaniach klinicznych komparator pertuzumab IV + trastuzumab IV (różnią się tylko drogą podania pertuzumabum przy identycznej drodze podania trastuzumabu). Wpływ wskazanego ograniczenia na wnioski z przedłożonej analizy można zatem uznać za nieistotny.

2 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

2.1 Uwaga 3

AE nie zawiera analizy podstawowej o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów (CMA) wskazując na porównywalną skuteczność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa względem technologii alternatywnych. Należy przy tym zaznaczyć, że dla porównania względem połączenia pertuzumabu do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego oraz dla subpopulacji świadczeniobiorców z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi nie zaprezentowano badań naukowych umożliwiających przeprowadzenie analizy klinicznej.

Zatem wnioskowanie o równorzędności efektów zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a powyższą technologią opcjonalną jest ograniczone. O ile analiza kliniczna nie będzie mogła zostać uzupełniona zgodnie z treścią niniejszego pisma – adekwatną techniką analityczną jest analiza kosztów konsekwencji (CCA, ang. costconsequence analysis), w horyzoncie adekwatnym dla każdego z wnioskowanych wskazań klinicznych.

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Jak wspomniano wyżej, substancje czynne zawarte we wnioskowanym produkcie Phesgo® są **identyczne** z zawartymi lekach zawierających pertuzumab do wlewów dożylnych (Perjeta®), jak również trastuzumab do podań dożylnych (Herceptin IV®) i podskórnych (Herceptin SC®). **Zachowanie nie pogorszonej skuteczności i bezpieczeństwa** leku Phesgo® względem standardowych postaci pertuzumabu i trastuzumabu zostało w sposób wystarczający udowodnione w populacji chorych na wczesnego raka piersi. Zgodnie z akceptowanym przez Europejską Agencję Leków (EMA) podejściem *pharmacokinetic bridging* nie było zatem konieczne powtarzanie testów klinicznych III fazy na populacji chorych z rakiem przerzutowym. Z kolei dodatkowe korzyści pozakliniczne, obejmujące komfort i preferencje pacjentek, jak również wydajność leczenia z perspektywy ośrodków onkologicznych zostały w przedłożonej analizie klinicznej wykazane w oparciu zarówno o dane z badania randomizowanego (PHranceSCa), jak i dwóch włączonych badań obserwacyjnych. Zatem wydaje się, że nie ma podstaw do podważania założenia o braku wystarczających dowodów na równoważność terapii z udziałem Phesgo i obecnie objętych refundacją oddzielnych produktów zawierających pertuzumab i trastuzumab w populacji chorych z uogólnionym rakiem piersi. Również fakt zarejestrowania leku Phesgo przez EMA w tym samym zakresie wskazań, co lek Perjeta potwierdza, że lek ten został uznany za równie skuteczną alternatywę dla formy dożylnej także we wskazaniach, dla których nie przeprowadzono bezpośredniej oceny skuteczności (uogólniony rak piersi).

Stąd też wskazana przez Analityków Agencji zasadność wykonania analizy koszty-konsekwencje budzi wątpliwości. Niemniej jednak, na prośbę Analityków Agencji, uwzględniając aktualizację analizy ekonomicznej Wnioskodawcy poniżej przedstawiono wyniki analizy koszty-konsekwencje dla leku Phesgo w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi, opierając się na modelowaniu efektów klinicznych przeprowadzonych w analizie dla leku Perjeta (schemat: pertuzumab i.v. + trastuzumab i.v. + docetaksel), ocenianych przez AOTMiT w ramach zlecenia MZ [147/2015 ZLC](#) oraz kosztów wynikających z niniejszej analizy minimalizacji kosztów dla Phesgo, gdyż obie zostały przeprowadzone w takim samym, 20-letnim horyzoncie czasowym.

Tabela 8. Analiza kosztów-konsekwencji

	Phesgo (PERT+TRAS SC)	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Źródło/komentarz
Zestawienie składowych kosztów				
Koszt leku biologicznego				Zgodnie z założeniami opisanymi w analizie minimalizacji kosztów (analiza podstawowa, horyzont 20 lat)
Koszt chemioterapii				
Koszt podania leku				
Koszt diagnostyki i monitorowania				
Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (modelowanie)				
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	4,045 (3,522 – 4,892)*	4,045 (3,522 – 4,892)*	4,045 (3,522 – 4,892)*	Średni efekt (zakres) z analizy ekonomicznej dla leku Perjeta stosowanego w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi (147/2015 ZLC)
Lata życia [LY]	5,793 (4,952 – 7,040) *	5,793 (4,952 – 7,040) *	5,793 (4,952 – 7,040) *	
Czas wolny od progresji choroby [lata]	2,765 (2,627 – 3,173)*	2,765 (2,627 – 3,173)*	2,765 (2,627 – 3,173)*	
Zestawienie współczynników CUR/CER				
CUR (zł/QALY)				Koszt łączny / QALY
CER (zł/LY)				Koszt łączny / LY

Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (badania kliniczne)				
Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS), mies.	nie osiągnięta (95% CI: 42,4; no.)*	nie osiągnięta (95% CI: 42,4; no.)*	nie osiągnięta (95% CI: 42,4; no.)*	CLEOPATRA (Analiza główna) (Swain 2013)
	56,5 (95% CI: 49,3; no.)*	56,5 (95% CI: 49,3; no.)*	56,5 (95% CI: 49,3; no.)*	CLEOPATRA (Analiza główna) (Swain 2015)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), mies.	18,5*	18,5*	18,5*	CLEOPATRA (ocena niezależna) (Baselga 2012)
	18,5*	18,5*	18,5*	CLEOPATRA (ocena badaczy) (Baselga 2012)
	18,7 (95% CI: 16,6; 21,6)*	18,7 (95% CI: 16,6; 21,6)*	18,7 (95% CI: 16,6; 21,6)*	CLEOPATRA (ocena badaczy) (Swain 2013)
	18,7*	18,7*	18,7*	CLEOPATRA (ocena badaczy) (Swain 2015)
Odsetek osób z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR)	80,2%	80,2%	80,2%	CLEOPATRA (Swain 2013)

* przyjęto wielkość modelowanego efektu zdrowotnego dla schematu pertuzumab i.v. + trastuzumab i.v. + docetaksel na takim samym poziomie dla wszystkich porównywanych interwencji, gdyż nie jest możliwe wykazanie różnic klinicznych pomiędzy nimi.

Należy jednak podkreślić, że wykazanie podobnej biodostępności dla pertuzumabu podskórnego (Phesgo) i dożylnego (Perjeta) jest podstawą uznania równoważności dróg podania i oczekiwanej identycznej skuteczności klinicznej bez względu na różnice wskazań np. linii leczenia czy nawet rodzaju nowotworu.

2.2 Uwaga 4

Analiza wrażliwości przeprowadzona w ramach analizy ekonomicznej nie obejmuje uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1. (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

a. W zakresie ceny trastuzumabu I.V. przyjęto w sposób arbitralny zakres zmienności $\pm 10\%$, zasadnym jest przetestowanie również innych scenariuszy lub uzasadnienie przyjętych założeń.

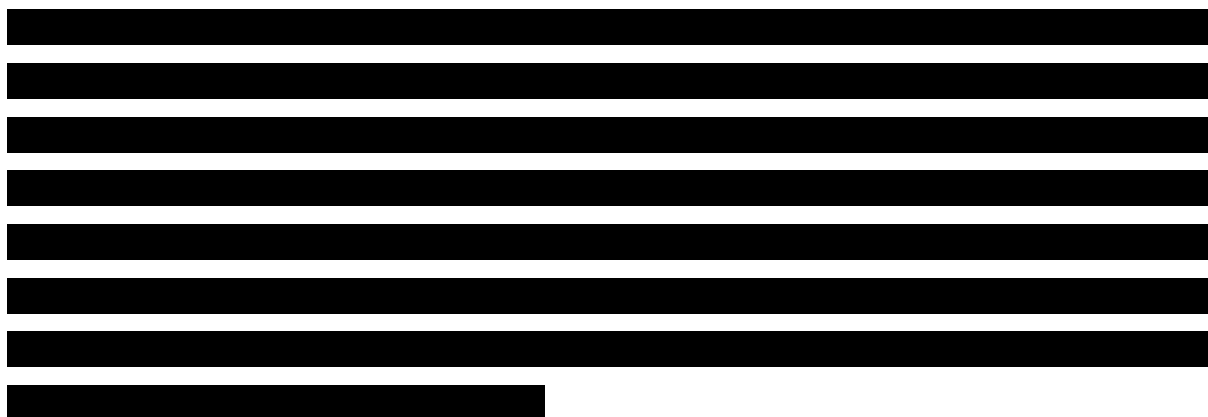
b. Zaprezentowane w AE oszacowania i kalkulacje, w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka nie opisują w sposób wyczerpujący zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm dzielenia ryzyka jest złożony i zakłada on m.in., że „od momentu objęcia leku Phesgo refundacją do momentu wejścia pierwszego leku biopodobnego leku Perjeta (...) Wnioskodawca zobowiązuje się do dokonywania zwrotu na rzecz Narodowego Funduszu Zdrowia kwoty stanowiącej iloczyn: liczby opakowań leku Phesgo, sfinansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)” w części dotyczącej leczenia zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaxelem – od 22 cyklu leczenia włącznie oraz jednostkowego kosztu refundacji opakowania leku.”

Aby w sposób rzetelny ocenić wpływ powyższej komponenty proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka na estymowane koszty stosowania wnioskowanej terapii, zasadnym jest uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości oszacowania, w której ta komponenta nie jest uwzględniona w mechanizmie dzielenia ryzyka.

2.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę Agencji odnośnie zakresu zmienności wartości średniego kosztu jednostkowego trastuzumabu – zakres +/-10% przyjęto ze względu na niewielką zmienność danych raportowanych przez NFZ (w złożonej wersji analizy oparto się danych z przedziału obejmującego okres do grudnia 2024 roku). W zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej wykorzystano wartości pochodzące również z okresu styczeń-marzec 2025 roku, definiując wartość minimalną ceny trastuzumabu na poziomie z marca 2025 r, a maksymalną – jako średnią z okresu ostatnich 13 miesięcy (kwiecień 2024 – marzec 2025). Szczegółowe obliczenia zamieszczono w analizie stanowiącej załącznik do niniejszego dokumentu, niemniej warto zaznaczyć, że zmiana zakresu zmienności ceny trastuzumabu potwierdza brak istotnego znaczenia tego parametru dla wnioskowania z analizy.



3 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

3.1 Uwaga 5

AWB nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

a. Zakres zmienności liczebność populacji docelowej określono na poziomie $\pm 15\%$ względem wariantu podstawowego. Nie odnaleziono informacji o przeszukaniu alternatywnych źródeł danych i nie uzasadniono przyjętych założeń.

b. Zaprezentowane w AWB oszacowania i kalkulacje, w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka nie opisują w sposób wyczerpujący zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka. Zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm dzielenia ryzyka jest złożony i zakłada on m.in., że „od momentu objęcia leku Phesgo refundacją do momentu wejścia pierwszego leku biopodobnego leku Perjeta (...) Wnioskodawca zobowiązuje się do dokonywania zwrotu na rzecz Narodowego Funduszu Zdrowia kwoty stanowiącej iloczyn: liczby opakowań leku Phesgo, sfinansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w części dotyczącej leczenia zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – od 22 cyklu leczenia włącznie oraz jednostkowego kosztu refundacji opakowania leku.”

Aby w sposób rzetelny ocenić wpływ powyższej komponenty proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka na estymowane koszty refundacji zasadnym jest uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości scenariusza, w którym nie jest ona zastosowana, oraz dodatkowo oszacowanie:

(1) w jakim stopniu przyczyni się ona do obniżenia kosztów refundacji (udział w łącznej kwocie obciążenia finansowego wnioskodawcy w ramach RSS),

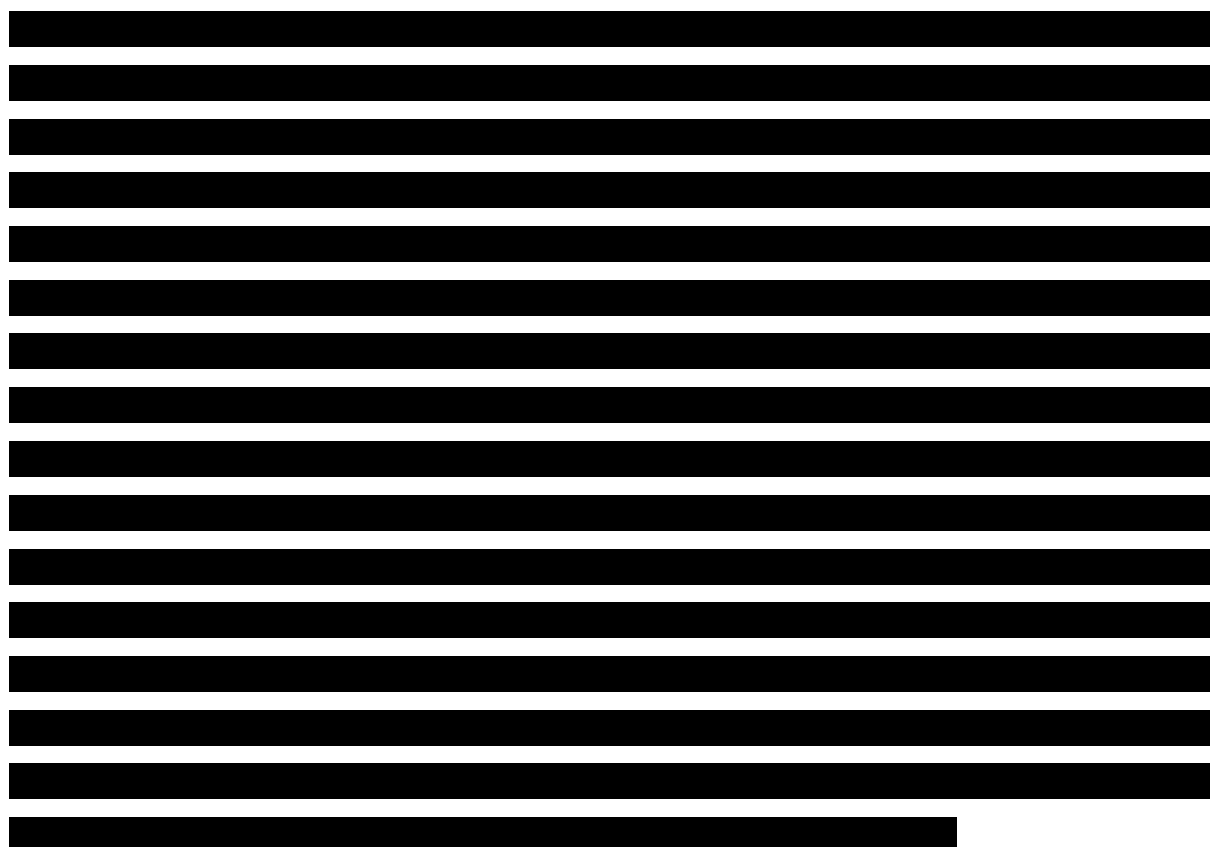
(2) dla jakiej liczby świadczeniobiorców oraz jaka liczba cykli leczenia będzie podlegać finansowaniu na koszt Wnioskodawcy.

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zgodnie z Rozdziałem 12 przedłożonej analizy wpływu na budżet dla produktu Phesgo, warianty skrajne zdefiniowano w następujący sposób:

- w wariancie minimalnym założono niższy od przyjętego w wariancie podstawowym docelowy udział Phesgo, w wysokości odpowiadającej preferencji pacjentek odnośnie drogi podania (wlew dożylny lub wstrzyknięcie podskórne) schematu PERT+TRAS (*PHranceSCa*) oraz trastuzumabu (*ChangHER-S.C.*), tj. ■■■■, przy założeniu jednakowego jak w wariancie podstawowym tempa osiągnięcia docelowego udziału;
- w wariancie maksymalnym założono z kolei, że docelowy udział produktu Phesgo (93%) zostanie osiągnięty już w trzecim roku refundacji wnioskowanej technologii i utrzyma się w kolejnych latach. Udział pierwszo- i drugoroczny wyznaczono przy założeniu takiego samego względnego wzrostu w drugim roku jak w wariancie podstawowym.

Warianty te zdefiniowano w oparciu o parametr charakteryzujący się zazwyczaj największą niepewnością, tj. przewidywane udziały wnioskowanej technologii w populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej wydaje się w tym przypadku obarczona mniejszą niepewnością, ze względu na przeprowadzenie prognozowania w oparciu o wieloletnie, dokładne dane od Wnioskodawcy, które uzyskuje on regularnie od Płatnika publicznego, w związku z realizacją obowiązujących instrumentów dzielenia ryzyka. Niemniej jednak, w analizie wrażliwości zdecydowano się zaprezentować dodatkowe warianty obliczeniowe, zakładające korektę prognoz populacji docelowej leku Phesgo o +/-15%, co stanowi wartość arbitralną. Należy jednak podkreślić, że proponowane warunki finansowania leku Phesgo skutkują uzyskaniem oszczędności z perspektywy płatnika w każdym wariancie analizy wrażliwości, w całym 4-letnim horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet.



4 Prośby Agencji, wykraczające poza wymagania minimalne

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnych Komunikatów DGL.

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji, wykonano aktualizację wskazanego zakresu parametrów analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet dla leku Phesgo, które stanowią załączniki do niniejszego dokumentu. Jednocześnie, Wnioskodawca zdecydował się na wprowadzenie zmiany założenia dotyczącego kształtu grupy limitowej dla leku Phesgo. W pierwotnie złożonych opracowaniach przyjęto, że w przypadku decyzji o objęciu refundacją zostanie utworzona **nowa grupa limitowa**, którą tworzyć będzie produkt leczniczy Phesgo w dwóch wnioskowanych prezentacjach (1200/600 mg i 600/600 mg). W niniejszej aktualizacji analiz przedstawiono wyniki analiz przy założeniu utworzenia przez Ministra Zdrowia **wspólnej grupy limitowej** dla leku Perjeta (pertuzumab) i Phesgo (pertuzumab i trastuzumab). Szczegółowe wyniki zaprezentowano we wspomnianych zaktualizowanych analizach: ekonomicznej i wpływu na budżet, wraz z pozostałymi zmianami wskazanymi przez Agencję.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania