

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz Wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.46.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Krzysztof Adamcewicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

**Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”**

”Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości Dotyczącego
- X Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),
- X **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), tj.:
  - X pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

**Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).**

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p><b>Numer*</b></p> <p>(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>rozdz. 4.1.3.2 (s. 35)</p>	<p><i>Uwaga w AWA: „Zdaniem analityków Agencji brak zaślepienia w badaniach wiąże się z możliwością zaburzenia uzyskiwanych wyników, w szczególności wyników zależnych od subiektywnej oceny badacza. Ponadto nie wiadomo czy świadomość lekarzy i pacjentów o stosowanych terapiach wpłynęła na przebieg badania, czy sposób opieki nad pacjentami. Tym samym ryzyko błędu systematycznego związanego z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu w ocenie Agencji należy uznać za niejasne, a ryzyko związane z brakiem zaślepienia oceny wyników należy uznać za duże.”</i></p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>W przedstawionej analizie klinicznej ocenę ryzyka zaburzenia wyników z uwagi na brak zaślepienia przedstawiono zgodnie z procedurą zalecaną przez autorów narzędzia (<i>Cochrane Collaboration</i>), tj. w odniesieniu do ryzyka określonego rodzaju błędów oraz ocenianych punktów końcowych. <b>Autorzy AWA zmienili kwalifikację ryzyka <i>bias</i> nie odnosząc się do uzasadnienia ocen przedstawionych w AKL ani do charakterystyki i sposobu oceny poszczególnych punktów końcowych.</b></p> <p>W przypadku obu badań RCT (FeDeriCa i PHranceSCa) ryzyko wpływu braku zaślepienia na odmienne postępowanie personelu medycznego z pacjentami w porównywanych grupach (<i>performance bias</i>) oceniono jako <b>niskie</b> argumentując taką ocenę <u>stosowaniem w obu grupach badania tych samych, znanych substancji czynnych</u>, o spodziewanej jednakowej skuteczności. Jest to sytuacja odmienna niż w badaniach, w których jedna z grup otrzymuje innowacyjny, nowoczesny lek, o spodziewanej wyższej skuteczności a grupa kontrolna – placebo lub leczenie standardowe. Nie ma zatem podstaw przypuszczać, by wiedza o stosowanym leczeniu powodowała jakiegokolwiek systematyczne różnice w traktowaniu pacjentów porównywanych grup, które mogłyby wpłynąć na zafalszowanie wyników. <b>W AWA zmieniono kwalifikację ryzyka <i>bias</i> na „niejasne” nie odnosząc się do przedstawionych argumentów.</b></p> <p>W odniesieniu do ryzyka wpływu braku zaślepienia na wyniki oceny punktów końcowych w badaniu FeDeriCa, ryzyko takie oceniono w AKL jako <b>niskie</b> w stosunku do oceny farmakokinetycznej (porównanie ekspozycji na pertuzumab i trastuzumab uzyskiwanej w przypadku zastosowania postaci FDC i preparatów dożylnych), ponieważ ocena stężeń substancji czynnych w osoczu jest badaniem laboratoryjnym i ma charakter obiektywny – brak zaślepienia nie może więc wpływać na wyniki tej oceny. Ryzyko <i>bias</i> oceniono również jako <b>niskie</b> w stosunku do oceny całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) – ocena patologiczna może być w pewnym stopniu subiektywna, jednak w obu grupach stosowano te same substancje czynne, a analiza farmakokinetyczna była przeprowadzana (na podstawie pobranych uprzednio próbek) po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego i chirurgicznego przez wszystkie pacjentki. <b>W AWA zmieniono kwalifikację ryzyka <i>bias</i> na „wysokie” nie odnosząc się do przedstawionych argumentów.</b></p> <p>W badaniu PHranceSCa przedmiotem oceny były korzyści pozakliniczne, takie jak preferencje pacjentek wobec postaci terapii pertuzumab+trastuzumab (podskórne podanie FDC vs podanie standardowe we wlewach dożylnych), jakość życia związana z postacią przyjmowanej terapii oraz oszczędność czasu personelu medycznego i zasobów systemu opieki ochrony zdrowia. Nie wydaje się, aby stosowanie w grupie FDC dodatkowych, maskujących wlewow placebo, w celu zaślepienia drogi podania, było dopuszczalne etycznie i obojętne dla zdrowia pacjentek. Przede wszystkim jednak ocena tego typu wyników nie byłaby możliwa (zatem nie miałyby sensu, biorąc pod uwagę cele badania) w przypadku zamaskowania różnic pomiędzy</p>

	<p>porównywanymi interwencjami, polegającymi właśnie na odmiennej drodze podania. W AKL uznano, że oceniane punkty końcowe są wynikami subiektywnymi, zorientowanymi na pacjentki i personel medyczny – i z tego względu wiedza o otrzymywanym leczeniu może mieć pewne znaczenie dla oceny wyników, jednocześnie jednak w obu grupach stosowano te same substancje czynne, co ogranicza ewentualny wpływ zaburzający wyniki oceny. Ostatecznie za właściwą w tej sytuacji uznano ocenę ryzyka błędu „niejasne”. <b>W AWA zmieniono kwalifikację ryzyka bias na „wysokie” nie odnosząc się do przedstawionych argumentów.</b></p> <p>Jedynie w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa (w obu badaniach RCT) uznano ryzyko błędu na <b>niejasne</b>, ponieważ uznano, że odmienna droga podania leków w porównywanych grupach mogła wpływać na odmienną interpretację i postępowanie personelu medycznego w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie należy jednak podkreślić, że <u>potencjalny wpływ braku zaślepienia jest w tym przypadku konserwatywny</u>, tj. działa na niekorzyść nowej postaci terapii (Phesgo), ponieważ należy oczekiwać większej ostrożności (np. częstszego kierowania pacjentów do szpitala) w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego po podaniu leku w nowej, eksperymentalnej formulacji. Nasilenie zdarzeń niepożądanych stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTCAE), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny zdarzeń rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych. <b>W AWA zmieniono kwalifikację ryzyka bias na „wysokie”, nie odnosząc się do przedstawionych argumentów.</b></p> <p><b>Z uwagi na powyższe Roche nie zgadza się ze zmianą kwalifikacji ryzyka błędów systematycznych dokonaną w AWA, w szczególności z określeniem ryzyka bias jako „wysokiego” w ocenie każdego punktu końcowego. Taka ocena nie została w AWA jakkolwiek uzasadniona, poza ogólnym stwierdzeniem odnoszącym się do „możliwości” zaburzenia uzyskiwanych wyników „w badaniach” – co nie przystaje do specyfiki problemu decyzyjnego i włączonych badań, polegającej na porównaniu różnych postaci <u>tych samych, znanych substancji czynnych</u>. Ponadto stwierdzenie w AWA, iż „nie wiadomo, czy świadomość lekarzy i pacjentów o stosowanych terapiach wpłynęła na przebieg badania, czy sposób opieki nad pacjentami, – co uzasadniałoby ocenę ryzyka jako „niejasnego” a nie „wysokiego”. Należy także zauważyć, że produkt leczniczy Phesgo został zarejestrowany na podstawie badań klinicznych przedstawionych w AKL, m.in. przez EMA i FDA – bez jakichkolwiek wątpliwości związanych z brakiem zaślepienia w dostępnych badaniach RCT.</b></p>
<p>rozdz. 4.1.3.2 (s. 36)</p>	<p><i>Uwaga w AWA: „<b>Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:</b> • <i>Badania włączone do AKL nie przedstawiają danych dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych. W zakresie oceny skuteczności dostępne są tylko wyniki z badania FeDeriCa dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej. Pozostałe oceniane we włączonych badaniach punkty końcowe dotyczą oceny farmakokinetycznej oraz preferencji pacjentów i lekarzy co do postaci leku.</i>”</i></p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>Jak słusznie zauważono w innym miejscu AWA (s. 37) <b>w ocenie eksperta klinicznego powołanego przez AOTMiT całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) jest punktem końcowym istotnym klinicznie w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.</b></p> <p>Szczegółowe dane dotyczące istotności klinicznej pCR w analizowanym wskazaniu przedłożono w ramach APD. Ocena odpowiedzi guza na systemowe leczenie przedoperacyjne jest pierwszą dostępną miarą skuteczności zastosowanej terapii w toku leczenia chorej na wczesnego raka piersi. Pierwszym, krótkoterminowym celem jest zatem uzyskanie odpowiedzi na leczenie czyli zmniejszenia lub całkowitej eradykacji inwazyjnego nowotworu z piersi i węzłów chłonnych, jeszcze przed leczeniem operacyjnym. Wykazano, że u chorych na raka piersi HER2(+) uzyskanie w wyniku leczenia przedoperacyjnego całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR – ang. <i>pathologic Complete Response</i>; w materiale operacyjnym nie stwierdza się</p>

	<p>przetwałego raka w piersi ani przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych) jest silnie związane z długoterminowymi efektami leczenia, przede wszystkim z istotnie wydłużonym czasem do wystąpienia progresji, czyli wznowy miejscowej, przerzutów odległych lub śmierci.<sup>6,7</sup> Jest to związek uznawany przez międzynarodowe gremia ekspertów oraz urzędy rejestracji leków, w odniesieniu do najbardziej agresywnych podtypów raka piersi, tj. raka trójjemnego i HER2-dodatniego.<sup>8,9,10,11</sup> W długoterminowej ocenie efektu klinicznego leczenia wczesnego raka piersi stosowane są także punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia, takie jak EFS, PFS, a od momentu leczenia chirurgicznego – DFS i iDFS. Jednak ocena wspomnianych wyników (podobnie jak ocena OS) podlega już potencjalnemu zakłóceniu przez skuteczność (bądź nieskuteczność) przyjętej strategii systemowego leczenia pooperacyjnego (adiuwantu). Stąd miary te, jakkolwiek możliwe do zastosowania w ocenie skuteczności leczenia neoadiuwantowego, stanowią wynik mniej bezpośrednio związany z tym etapem leczenia niż pCR.</p>
<p>rozdz. 4.1.4 (s. 37)</p>	<p><i>Uwaga w AWA:</i> „(...) należy podkreślić, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań leku Phesgo stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Ponadto nie odnaleziono badań, w których lek Phesgo porównano z terapią PERT IV + TRAS SC. W zakresie oceny skuteczności terapii lekiem Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV dostępne są jedynie wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej z okresu leczenia neoadiuwantowego.”</p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>Istotnie, jak zaznaczono w AWA, nie przeprowadzono badań pierwotnych, w których stosowano pertuzumab i trastuzumab we wnioskowanej postaci FDC do wstrzyknięć podskórnych u chorych na zaawansowanego (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego) HER2-dodatniego raka piersi, co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. W AWA nie zaznaczono jednak, że takie ograniczenie wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii (pertuzumab + trastuzumab). W takim przypadku kluczowe i wystarczające jest wykazanie, że podanie leków w nowej postaci nie pogarsza ekspozycji na zastosowane substancje czynne – co w przypadku ocenianej interwencji wykazano w sposób wiarygodny w próbie chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi.</p> <p><b>Wnioski z tej oceny mogą być ekstrapolowane na pozostałe wskazania, w których zarejestrowana i stosowana jest terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, z zastosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci tych leków. Analogiczne podejście zostało uprzednio zastosowane w ocenie podskórnej postaci trastuzumabu (Herceptin SC), co było wystarczające zarówno do uzyskania rejestracji, jak i refundacji tego leku w Polsce – także u chorych na przerzutowego raka piersi.</b></p> <p>Podobnie w przypadku drugiego z podkreślanych w AWA ograniczeń: Nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią</p>

<sup>6</sup> Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986.

<sup>7</sup> Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1;2(6):751-60.

<sup>8</sup> Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2019); 30: 1194-1220.

<sup>9</sup> Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 28;JCO2003399.

<sup>10</sup> European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man – Revision 2. Published 15/02/2016. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-4-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-condition-specific-guidance> [Data ostatniego dostępu: 22.04.2021 r.]

<sup>11</sup> U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval Guidance for Industry. July 2020. Clinical/Medical Revision 1. Dostęp online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathological-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use> [Data ostatniego dostępu: 22.04.2021 r.]



#### Uwaga do AWA:

Mediana czasu leczenia pertuzumabem uwzględniona w modelu ekonomicznym (krzywa log-logistyczna TTOT) była zgodna z badaniem CLEOPATRA (24 cykle leczenia, zarówno wg krzywej z modelu jak w RCT - Swain 2020).

Maksymalna liczba podanych cykli leczenia w badaniu CLEOPATRA wyniosła 167 cykli (9,6 lat), jednak obserwacja została ucięta w momencie zamknięcia badania, kiedy nie u wszystkich pacjentek stwierdzono progresję choroby lub zgon. Zgodnie z wykresem Figure 2B w Swain 2020, estymowany odsetek PFS w punkcie czasowym odpowiadającym 167 cyklom leczenia (9,6 lat) PERT+TRAS wyniósł [REDACTED]. Oznacza to, że projekcja krzywej TTOT przyjętej w modelu ekonomicznym ([REDACTED] otrzymujących 167 cykl) wydaje się realistyczna do osiągnięcia.

Na podstawie powyższych należy stwierdzić, że rozkład czasu leczenia uwzględniony w modelu jest spójny z 10-letnią obserwacją pacjentów w badaniu RCT.

W toku prac nad analizami, autorzy uzyskali dostęp do danych NFZ dotyczących przepływu pacjentek leczonych pertuzumabem w programie, z dwóch źródeł: portalu Statystyki NFZ (dane za lata 2017-2019) oraz [REDACTED]

Dane NFZ nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie średniego czasu leczenia PERT oraz krzywych Kaplana-Meiera, co wynika z braku raportowania danych indywidualnych pacjentów jak również zbyt krótkiej obserwacji (3 lata) – jak pokazują wyniki badania CLEOPATRA, terapia pertuzumabem jest długotrwała i u znacznego odsetka chorych przekacza okres 3 lat, przez co ewentualne oszacowania średniego uciętego czasu leczenia na podstawie NFZ byłyby istotnie zaniżone. W związku z powyższym w analizie wykorzystano ekstrapolowaną krzywą czasu leczenia z badania CLEOPATRA. Na podstawie dostępnych zagregowanych danych NFZ możliwe było jednak częściowe porównanie czasu leczenia w modelu z rzeczywistym czasem leczenia w programie.

1) [REDACTED]

2) na podstawie danych ze Statystyk NFZ oraz danych ze Sprawozdania NFZ za 2016 r., w okresie 07.2016-10.2019 (wiarygodna analiza z późniejszego okresu nie była możliwa ze względu na wspólne raportowanie przez NFZ danych dla wskazania mBC i leczenia neoadiuwantowego), [REDACTED]

Należy zgodzić się, że istnieje ryzyko pewnego przeszacowania czasu leczenia w horyzoncie długookresowym (>10 lat), co wynika m.in. z założenia krzywej log-logistycznej, charakteryzującej się malejącym w czasie ryzykiem zakończenia leczenia (tzw. "długim ogonem"). Dostępne dane NFZ nie obejmują jednak wystarczająco długiej obserwacji by móc zweryfikować prognozy wykraczające poza 5 rok (dodatkowym utrudnieniem jest raportowanie w Statystykach NFZ danych bez podziału na wskazanie w obrębie jednego programu, przez co nie było możliwe wyodrębnienie danych dla populacji mBC po wprowadzeniu pertuzumabu do programu B.9 we wskazaniu leczenia neoadiuwantowego (11.2019).



	<p>Warto jednak podkreślić, że ew. umiarkowane przeszacowanie czasu leczenia PERT w horyzoncie dożywotnim nie zmienia wnioskowania o [REDACTED], a ponieważ nie dotyczy pierwszych lat leczenia (zgodność z danymi NFZ i badaniem CLEOPATRA), nie zaburza również oszacowań analizy wpływu na budżet która obejmuje horyzont maksymalnie czterech pierwszych lat leczenia.</p> <p>[REDACTED]</p>
rozd. 5.3.4 (s. 64)	<p><i>Uwaga w AWA: „Korzystając z modelu wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowy wariant analizy wrażliwości uwzględniający długość terapii PERT+TRAS w zaawansowanym raku piersi równą średniej liczbie cykli wskazanej przed ekspertką kliniczną (21 cykli). Uwzględnienie powyższych danych [REDACTED]”</i></p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
rozd. 5.4 (s. 65)	<p><i>Uwaga w AWA: „W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów w wariacie podstawowym z uwzględnieniem RSS wykazano, że terapia lekiem Phesgo [REDACTED] [REDACTED] PERT IV+TRAS SC/IV. Jednakże wnioskodawca nie przedstawił jak zmiany parametrów w analizie wrażliwości wpływają na wyniki analizy zbiorczej. Nadmienił jedynie, że w każdym wariacie Phesgo [REDACTED].”</i></p>



<p>rozd. 6.3 (s. 73)</p>	<p><i>Uwaga w AWA: „W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (██████████). Okres ten jest dłuższy od obowiązywania ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Phesgo. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.”</i></p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>Analizę wykonano w horyzoncie 4-letnim z uwagi na przewidywane osiągnięcie stabilnej liczby leczonych pacjentek oraz wielkości sprzedaży produktu Phesgo do 4 roku refundacji. Założenie to wydaje się zgodne z opinią ekspertki klinicznej (dr Joanna Streb) przesłanej do Agencji, zgodnie z którą proces włączania pacjentów będzie rozłożony w czasie na kilka lat.</p> <p>Warto przy tym zauważyć, że uwzględnienie horyzontu 4-letniego zakłada utrzymanie w latach 3-4 warunków finansowania Phesgo obowiązujących w okresie pierwszej 2-letniej decyzji refundacyjnej, co można uznać za podejście konserwatywne, gdyż po wygaśnięciu okresu obowiązywania decyzji należy spodziewać się negocjacji cenowych z wnioskodawcą, które mogą doprowadzić do dalszej obniżki ceny efektywnej. W związku z powyższym, rzeczywista wartość refundacji produktu Phesgo w latach 3 i 4 może być niższa od prognozowanej w analizie wpływu na budżet.</p>
<p>rozd. 6.3.1 (s. 75)</p>	<p><i>Uwaga w AWA: „W analizie AWB wnioskodawca założył, że przejmowanie udziałów przez Phesgo po wprowadzeniu jego refundacji będzie następowało na tym samym poziomie dla wszystkich wskazań składających się na populację docelową (leczenie przedoperacyjne, leczenie 1 linii raka zaawansowanego), co jest założeniem wątpliwym.”</i></p> <p><i>„W przesłanej do Agencji opinii ekspertka wskazała, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją różni się w poszczególnych wskazaniach. W opinii podkreślono, że proces włączania pacjentów na terapię lekiem Phesgo po objęciu go refundacją będzie rozłożony w czasie uwzględniając wzrost w ciągu kilku lat do osiągnięcia 75-100% pacjentów w przypadku leczenia neoadjuwantowego i 90-100% pacjentów w przypadku leczenia raka zaawansowanego, stosujących wnioskowaną interwencję. Należy zwrócić uwagę, że podane przez dr. Streb odsetki dotyczące poziomu przejmowania rynku przez lek Phesgo w przypadku obu wskazań ██████████ ██████████. Sugerując się opinią dr. Streb prognozowane przez wnioskodawcę zastępowanie dotychczas stosowanych schematów leczenia w kolejnych latach horyzontu przez wnioskowany lek jest obarczone niepewnością.”</i></p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>Wykorzystane w AWB prognozy udziałów produktu Phesgo, jak każde prognozy wiążą się z niepewnością. Udziały szacowane przez ekspertkę kliniczną nie wydają się znacząco różnić w poszczególnych wskazaniach, w związku z czym założenie poczynione w analizie można uznać za wystarczająco realistyczne. Ponadto, przyjmując za opinią dr Streb, że udziały Phesgo będą 1) ██████████ od przyjętych w analizie 2) ██████████ we wskazaniu mBC niż we wskazaniu leczenia neoadjuwantowego, ██████████ ██████████</p>
<p>rozd. 6.4 (s. 80)</p>	<p><i>Uwaga w AWA: „Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku. Zgodnie z danymi NFZ aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację leku Perjeta w 2020</i></p>

	<p>roku wyniosły 185 mln zł, co w przypadku obniżenia ceny pertuzumabu w związku wygaśnięciem wyłączności rynkowej o wymagane w ustawie o refundacji 25% mogłoby przynieść oszczędności wynoszące ok. 45 mln zł. W związku z powyższym, uzyskane w analizie wnioskodawcy [REDACTED] w pierwszych czterech latach horyzontu analizy [REDACTED] związane z refundacją leku Phesgo w wariantcie z RSS są [REDACTED] niż możliwe do zaistnienia oszczędności związane z objęciem refundacją pierwszego odpowiednika dla leku Perjeta (pertuzumab).”</p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>Prognozowane w analizie wydatki dotyczą ściśle określonych ram czasowych, zatem nie jest zasadnym zestawianie ich z hipotetycznymi oszczędnościami możliwymi do uzyskania w niesprecyzowanej, tym bardziej że objęcie refundacją odpowiedników produktu Perjeta w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla Phesgo [REDACTED]</p> <p>Ponadto, nie jest wykluczone że ceny produktu Phesgo w momencie wprowadzenia biopodobnych odpowiedników produktu Perjeta będą niższe od wnioskowanych (należy zauważyć, że ceny leku po dwuletnim okresie obowiązywania decyzji refundacyjnej będą podlegały nowym negocjacom), w związku z czym wydaje się tym bardziej nieuprawnione porównywanie prognoz wydatków z różnych punktów czasowych oraz odmiennej sytuacji rynkowej.</p>
<p>Rozdz. 7 (s. 81)</p>	<p><i>Uwaga w AWA: „Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę [REDACTED]. Jednakże wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.”</i></p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 10 (s. 88)</p>	<p><i>Uwaga w AWA: „Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia produktem leczniczym Phesgo zarówno w dawce 600 mg + 600 mg jak i 600 mg + 1200 mg [REDACTED]. We wszystkich krajach produkt leczniczy Phesgo [REDACTED].”</i></p> <p><b>Uwaga do AWA:</b></p> <p>[REDACTED]</p>

[REDACTED]			
Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[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]

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2020 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>, dostęp: 05.11.2021 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>15</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer*	Uwagi

<sup>15</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021 poz. 523 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

**c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.