

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.32.2023
Tytuł:	Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 Konflikту 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 przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту 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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – 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/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

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

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

¹ 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

² 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, poz. 1285 z późn. zm.)

³ 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, poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

.....
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 pożyciu⁵:

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.),

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.:

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.

.....
.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 1., str. 8	Nastąpiła zmiana siedziby Wnioskodawcy i aktualny adres to: Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 28 02-672 Warszawa
Rozdział 3.1.2.2., str. 14	<p>Uwaga AOTMiT: „W związku z pismem skierowanym 30 lipca 2023 r. przez Grzegorza Bartolika zwrócono uwagę na punkt 5, w którym skierowano prośbę o uwzględnienie scenariusza zgodnie z którym w 2024 następuje wygaśnięcie ochrony rynkowej oraz ochrony patentowej dla leku Perjeta, refundacją zostają objęte leki biologiczne biorównoważne zawierające pertuzumab i ma miejsce spadek cen pertuzumabu w tempie analogicznym jak dla trastuzumabu dożylnego.”</p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Nie jest jasne w jakich okolicznościach Pan Grzegorz Bartolik przekazał swoją opinię, czy też sugestie dla analityków Agencji jeszcze w trakcie przygotowywania analizy weryfikacyjnej (dalej AWA), wskazując w jego mniemaniu właściwy sposób przeprowadzania oceny analiz przedłożonych przez Wnioskodawcę dla leku Phesgo w ramach programu lekowego B.9.FM. Stanowi to precedens, gdyż Pan Bartolik nie jest stroną postępowania, a do tej pory wszelkie uwagi od osób niebędących stroną postępowania mogły zostać przekazane w formie komentarza publicznego, mającego miejsce po publikacji AWA w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT – co z resztą miało miejsce w przeszłości w przypadku Pana Bartolika. Wnioskodawca w pełni szanuje prawo do wypowiedzenia się / zgłoszenia uwag do opublikowanej wersji AWA (na podstawie art. 35 ust. 4 ustawy refundacyjnej), jednak sytuacja opisana powyżej budzi zasadnicze wątpliwości, które powinny zostać wyjaśnione przez Agencję. Na dzień dzisiejszy Wnioskodawcy nie jest znana pełna treść przedmiotowego pisma skierowanego przez pana Bartolika, niemniej jednak należy podkreślić, że w terminie wskazanym w cytowanej powyżej części AWA (rok 2024) nie jest możliwe wprowadzenie do refundacji produktów biopodobnych do pertuzumabu z uwagi na fakt objęcia leku Perjeta dodatkowym prawem ochronnym (z ang. <i>Supplementary Protection Certificate</i> – SPC) z późniejszą datą upływu. W ocenie Wnioskodawcy słuszny jest natomiast wniosek analityków Agencji, przedstawiony na koniec rozdziału, mówiący że „Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy obecność generyków na rynku europejskim przełoży się wprost na sytuację refundacyjną – nieznane jest zainteresowanie podmiotu oraz rzeczywista rejestracja produktu.” Analitycy Agencji rzetelnie zweryfikowali informację nt. opracowywanych produktów biopodobnych do pertuzumabu. Niemniej jednak należy stwierdzić, że liczba produktów jest niewielka (zaledwie trzy) a dostępne dla nich dane są szczątkowe. Termin rozpoczęcia rekrutacji do badania III fazy dla jednego z nich (30.09.2023), co jednoznacznie wskazuje, że szybkie dopuszczenie produktu do obrotu nie jest możliwe i z całą pewnością nie nastąpi we wskazanym przez pana Bartolika horyzoncie czasowym.</p>

	<p>Ponadto, analizując historyczną sytuację refundacyjną trastuzumabu należy wskazać, że pierwsze produkty biopodobne do podania dożylnego zostały wprowadzone do refundacji w Polsce dopiero obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1.07.2018 r. (produkt leczniczy Kanjinti), co oznacza opóźnienie o blisko 8 lat w stosunku do utraty wyłączności danych przez lek Herceptin 150 mg do podania dożylnego (data upływu 3.09.2010 r., przy jednoczesnym braku wydłużenia wyłączności rynkowej czy dodatkowego prawa ochronnego). Tym samym potwierdza to tezę, że Polska nie jest w pierwszej puli rynków, na których producenci leków biopodobnych chcą udostępniać swoje nowe produkty.</p> <p>Również rozwój polskiego rynku produktów biopodobnych do trastuzumabu nie był wysoce dynamiczny – kolejne leki do podania dożylnego zawierające trastuzumab weszły do refundacji odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rok 2018: Kanjinti (jw.); • Rok 2019: Herzuma, Ogivri, Ontruzant, Trazimera; • Rok 2021: Zerpac. <p>Na dzień dzisiejszy część produktów nie jest już dostępna na rynku (Herzuma, Ontruzant). Wyjście ww. produktów z rynku w 2021 r. może świadczyć o zbliżaniu się cen do granicy opłacalności i prawdopodobnym znaczącym zwolnieniu tempa erozji tych cen, jeśli nie całkowitego jej zatrzymania. <u>Ma to miejsce po ok. 13 latach od utraty ochrony przez lek Herceptin 150 mg i po ok. 5 latach od wprowadzenia do refundacji pierwszego produktu biopodobnego.</u></p> <p>Mając na uwadze powyższe, należy stwierdzić, że istnieją silne przesłanki do zanegowania możliwości wejścia na polski rynek produktów biopodobnych do pertuzumabu i związanego z tym znaczącego spadku cen w horyzoncie czasowym jaki obejmuje analiza (tj. 4 lata).</p>
<p>Rozdział 3.1.2.2., str. 14</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p>[Redacted]</p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy:</p> <p>[Redacted]</p>

	
<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 29</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <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></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Skuteczność i bezpieczeństwo podwójnej blokady HER2 (pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem) zostały potwierdzone w ramach badań klinicznych dla leku Perjeta, jak również w rzeczywistej praktyce klinicznej, gdyż terapia od wielu lat jest stosowana u pacjentów z rakiem piersi również w Polsce. Badania dla leku Phesgo koncentrują się na drodze podania produktu (forma podskórna) i porównywalności wyników z podaniem tych samych substancji drogą dożylną (hipoteza <i>non-inferiority</i>), nie zaś na dokumentowaniu od nowa efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem. Tym samym wyniki dot. odpowiedzi na leczenie i parametrów farmakokinetycznych zgodnie z aktualną wiedzą medyczną są wystarczające do udowodnienia hipotezy badawczej o nie mniejszej efektywności terapii ww. substancjami czynnymi podanymi drogą podskórną.</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 49</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„(...) nie przeprowadzono alternatywnego oszacowania potencjału populacji, gdzie liczba pacjentów spełniająca wszystkie kryteria kwalifikacji byłaby osiągnięta w krótszym czasie (rok III analizy wnioskodawcy obejmuje prawdopodobną liczbę pacjentów wchodzącą w roku I)”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Oszacowanie populacji docelowej dla leku Phesgo było złożone z kilku powodów. Po pierwsze obejmowało 2 odrębne populacje chorych: z rakiem wczesnym, wymagającym terapii neoadiuwantowej oraz w stadium rozsiewu. Ponieważ dane refundacyjne NFZ publikowane są łącznie dla danego programu lekowego (tu: B.9.FM.), nie było możliwe analizowanie aktualnej sprzedaży pertuzumabu i.v. oraz trastuzumabu i.v. i s.c. oddzielnie dla obu wskazań, co utrudniało precyzyjne prognozowanie na ich podstawie. Dodatkową komplikacją jest obowiązujący mechanizm RSS dla pertuzumabu i.v. w populacji zaawansowanego raka piersi, który utrudnia interpretację danych refundacyjnych. Jednocześnie w przypadku terapii skojarzonej Phesgo istnieje możliwość zmiany dotychczasowej terapii w trakcie jej trwania, co dodatkowo komplikuje prognozowanie liczebności populacji docelowej i finalnie otrzymującej Phesgo. Także prognozowanie rzeczywistych udziałów Phesgo i tempa w jaki zostaną osiągnięte jest dość złożone, gdyż z jednej strony można oczekiwać, że preferowana będzie rezygnacja z formy dożylniej pertuzumabu (i trastuzumabu) na rzecz terapii Phesgo, jednak z drugiej strony chore i tak muszą otrzymywać skojarzoną chemioterapię w formie dożylniej. Nie jest więc jasne dla jakiego odsetka chorych przejście na formę podskórną pertuzumabu i trastuzumabu będzie optymalne. W tej sytuacji trudno było odnaleźć alternatywne źródła danych,</p>

	<p>które pozwoliłyby na niezależne oszacowanie rozważanej populacji. Z drugiej strony, sugerowane przez AOTMiT szybsze osiągnięcie maksymalnej liczby pacjentek leczonych Phesgo skutkowałoby [REDACTED] [REDACTED] obecnie stosowanej terapii pertuzumabem i.v. i trastuzumabem i.v./s.c. To z kolei [REDACTED] [REDACTED] z powodu całkowitej rezygnacji z podań dożylnych przyniesie wymierne korzyści dla pacjentek z rakiem piersi.</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 49</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„założenia zostały skonstruowane częściowo w oparciu o dane z badań klinicznych co może wiązać się z pewnymi ograniczeniami, nie przeprowadzono weryfikacji krzyżowej w oparciu o opinie ekspertów klinicznych lub lekarzy prowadzących pacjentów z populacji docelowej”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Jak wspomniano wyżej, oszacowanie populacji docelowej oraz liczby rzeczywiście otrzymujących lek Phesgo jest utrudnione m.in. ze względu na konieczność uwzględnienia 2 populacji, łącznego raportowania danych NFZ, czy możliwości zmiany terapii w trakcie jej trwania. Jednocześnie, Wnioskodawca [REDACTED] [REDACTED] leczenia skojarzonego pertuzumab+trastuzumab. W związku z tym uznano, że po pierwsze oszacowania udziałów Phesgo przez ekspertów klinicznych mogą być niewystarczająco precyzyjne, a z drugiej – [REDACTED] [REDACTED]. Dlatego uznano, że konsultacja z ekspertami w tym zakresie nie poprawi wiarygodności analizy wpływu na budżet dla leku Phesgo.</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str. 50</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>„W związku z systematycznym spadkiem cen efektywnych dożylnego trastuzumabu, wynikającym z rosnącej konkurencji, podstawowa cena zaczerpnięta z danych NFZ może nie być aktualna w momencie podejmowania decyzji.”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Prawdą jest, że cena trastuzumabu dożylnego systematycznie spadała od dłuższego czasu. Jednakże najnowsze dane NFZ (średnie koszty rozliczenia wybranych substancji czynnych) pokazują, że w okresie marzec-maj 2023, średni koszt trastuzumabu i.v. był nawet wyższy, niż przyjęty w analizie wpływu na budżet dla leku Phesgo. Co więcej, w analizie wrażliwości oceniano 2 warianty z ceną trastuzumabu i.v. na poziomie 1,3 zł/mg i 1,0 zł/mg. W obu tych wariantach [REDACTED] [REDACTED] w całym horyzoncie analizy. Wydaje się więc, że wartość tego parametru ma ograniczone znaczenie dla wnioskowania z przedłożonej analizy dla leku Phesgo.</p>
<p>Rozdział 10., Tabela 40., str. 57</p>	<p>Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi produkt leczniczy Phesgo (obie prezentacje) jest refundowany w 18 krajach UE i EFTA: Austria, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Dania, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Łotwa, Niemcy, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Szwajcaria, Włochy. We wszystkich krajach produkt leczniczy Phesgo jest refundowany w ramach [REDACTED]</p>

--	--

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

1. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* 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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer*	Uwagi

⁶ 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. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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