

## Rekomendacja nr 80/2020

z dnia 6 listopada 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku:

- Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044
- Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051

w programie lekowym: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” na dotychczas proponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne oraz zaproponowane warunki refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W analizie klinicznej przedstawiono jedno randomizowane badanie kliniczne – KATHERINE. Oceniało ono skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w porównaniu z trastuzumabem (TRAS) jako terapią uzupełniającą u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z resztkowym guzem w piersi lub w pachowych węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym. Zgodnie z wynikami pierwszej przeprowadzonej analizy interim odnotowano łącznie 98 zgonów – 42 (5,7%) w grupie T DM1 oraz 56 (7,5%) w grupie TRAS. Jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie. Nie odnotowano również zmian istotnych klinicznie (zmian wyników punktowych kwestionariusza o co najmniej 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej) dla średniej punktacji wykorzystanych w badaniu skal oceny jakości życia. Natomiast w prawie wszystkich domenach (poza oceną zmęczenia), odnotowano istotnie większe ryzyko klinicznie istotnego pogorszenia podczas terapii T-DM1 (ryzyko było wyższe o 20%-36%). Decyzją EMA w celu dalszego zbadania skuteczności trastuzumabu emtanzyna w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi z inwazyjną chorobą resztkową w piersi i/lub węzłach chłonnych, po neoadiuwantowym leczeniu taksoidami i lekami anty-HER2, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć ostateczną analizę OS z randomizowanego, otwartego badania III fazy KATHERINE (BO27938) do 30 czerwca 2024 r.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie T-DM1 vs TRAS wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych zarówno jakiegolwiek stopnia jak i w stopniu  $\geq 3$ . Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia było prawie dziewięciokrotnie wyższe. Badacze podali, iż do najczęstszych przyczyn przerwania terapii TDM-1 należały: zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, obwodowa neuropatia czuciowa, zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

Analiza użyteczności kosztów wykazała, że technologia [REDAKTOWANE], jednakże kluczowym ograniczeniem tej analizy był brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (mediana okresu obserwacji to 41,4 miesiący w ramieniu T-DM1 i 40,9 miesiący w ramieniu trastuzumabu), co wymuszało konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co dodatkowo ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

Analiza wpływu na budżet wykazała znaczne obciążenie wydatków płatnika publicznego, gdzie oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane pochodzące z różnych źródeł. Wykorzystano dane m.in. z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Podczas zawężania populacji opierano się na wielu danych oszacowanych przez Wnioskodawcę, co w rezultacie mogło się przełożyć na błędy w oszacowaniu liczebności populacji docelowej. Należy mieć również na uwadze, że technologia alternatywną stanowi trastuzumab, dla którego wprowadzane są leki biopodobne, które mają coraz niższą cenę.

Wobec braku wpływu wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite, skuteczność tańszego komparatora (3-letni iDFS dla TRAS 77,0% vs 88,3% dla T-DM1) przy niższej toksyczności oraz potencjalnie wysokich kosztach technologii, Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”. Dodatkowo na decyzję wpływ ma wysoka skuteczność tańszego komparatora (3-letni iDFS dla TRAS 77,0% vs 88,3% dla T-DM1) i wyższa toksyczność technologii wnioskowanej (AEs ogółem 93,3% dla TRAS vs 98,8% dla T-DM1).

Wobec stanowiska Rady Przejrzystości, pozytywnych rekomendacji refundacyjnych oraz możliwych korzyści wynikających z wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej i wznowy odległej oraz istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” pod warunkiem obniżenia kosztów terapii oraz wprowadzenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki uzyskane w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, wznowy odległej oraz profilu bezpieczeństwa terapii.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi 7 186,00 PLN;
- Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi 11 498,00 PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” o „Leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna”.

## Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

W 2017 r. zarejestrowano w Polsce 18 529 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 670 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2017 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Dotychczas w Polsce widoczny był trend wzrostowy zapadalności na raka piersi, przy równoczesnym spadku współczynnika śmiertelności. Dane z 2016 i 2017 roku są nieco odmienne, ponieważ zauważa się niewielki spadek liczby zachorowań w porównaniu z rokiem poprzednim, natomiast liczba zgonów zaczęła wzrastać.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

## Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu za terapię alternatywną należy uznać leczenie adiuwantowe trastuzumabem.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1), jest koniugatem:

- Trastuzumabu – przeciwciała skierowanego przeciw HER2;
- Emtanzyny – kompleks MCC-DM1:
  - DM1 – łącząc się z tubuliną hamuje jej polimeryzację, powodując zatrzymanie komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórek na drodze apoptozy;
  - MCC – łącznik ograniczający ogólnoustrojowe uwalnianie DM1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kadcyła, stosowana w monoterapii, jest wskazana w:

- w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2;
- leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:
  - po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub
  - u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W analizie klinicznej przedstawiono jedno randomizowane badanie kliniczne (RCT – ang. *randomized controlled trial*) – KATHERINE. Oceniało ono skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w porównaniu z trastuzumabem (TRAS) jako terapią uzupełniającą u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z resztkowym guzem w piersi lub w pachowych węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym. Mediana okresu obserwacji w grupie T-DM1 wynosiła 41,4 miesiąca, w grupie TRAS wynosiła 40,9 miesiąca. Do badania włączono:

- Grupa T-DM1: 743 pacjentów;
- Grupa TRAS: 743 pacjentów.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne.

W ramach powyższego badania klinicznego analizowano następujące punkty końcowe:

- IDFS – ang. *Invasive Disease-Free Survival*, przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (od momentu randomizacji do momentu wystąpienia:
  - nawrotu inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie ciała,
  - nawrotu miejscowego lub regionalnego inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie ciała,

- inwazyjnego raka piersi po przeciwnej stronie ciała,
- nawrotu odległego lub
- zgonu z dowolnej przyczyny;
- OS – ang. *Overall Survival*, przeżycie całkowite (od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu);
- IDFS poszerzona definicja wg STEEP (uwzględnia dodatkowo drugi pierwotny nowotwór niebędący rakiem piersi);
- DFS – ang. *Disease-Free Survival*, przeżycie wolne od choroby (od momentu randomizacji do momentu wystąpienia zdarzenia IDFS wg poszerzonej definicji, z dodatkowym uwzględnieniem nieinwazyjnego raka piersi);
- DRFS – ang. *Distant Recurrence Free Survival*, przeżycie bez wznowy odległej (od momentu randomizacji do momentu wystąpienia nawrotu odległego).

#### Skuteczność kliniczna

W odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W momencie przeprowadzenia pierwszej analizy *interim* przeżycia całkowitego odnotowano łącznie 98 zgonów: 42 (5,7%) w grupie T-DM1 oraz 56 (7,5%) w grupie TRA. Wśród zgonów, w 2 (4,8%) przypadkach z grupy otrzymującej TDM-1 oraz w 3 (5,4%) przypadkach z grupy przyjmującej TRAS, nie został odnotowany nawrót choroby inwazyjnej przed ich wystąpieniem.

W dodatkowej analizie z doniesienia konferencyjnego Untch 2019, przedstawiona została ocena przeżycia chorych, u których pierwszym zdarzeniem nawrotu choroby inwazyjnej był nawrót do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zgon po nawrocie w OUN nastąpił u 57,8% pacjentek w grupie TDM-1 i u 52,5% pacjentek w grupie TRAS. Różnice również nie były istotne statystycznie. Trzyletnie przeżycie wyniosło 24,2% (95% CI: 5,05%; 43,3%) w grupie T-DM1 oraz 25,4% (95% CI: 6,81%; 44,0%) w grupie TRAS.

Nie odnotowano zmian istotnych klinicznie (zmian wyników punktowych kwestionariusza o co najmniej 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej) dla średniej punktacji wykorzystanych w badaniu skal oceny jakości życia. We wszystkich domenach, poza oceną zmęczenia, odnotowano częstsze klinicznie istotne pogorszenie podczas terapii T-DM1 (ryzyko było wyższe o 20%-36%). Natomiast, w ocenie funkcjonowania, wskazano, iż zmianę istotną klinicznie zaobserwowano u zbliżonego odsetka pacjentek w obu analizowanych grupach. Badacze podkreślili, że ogólny stan zdrowia i funkcjonowania uczestniczek obu grup utrzymywał się na zbliżonym poziomie przez cały okres prowadzenia terapii.

Wyniki badania KATHERINE dla porównania T-DM1 vs TRAS wskazują na istotne statystycznie:

- wydłużenie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej – liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie wynosiła 91 (12,2%) vs 165 (22,2%), HR=0,50 (95% CI: 0,39; 0,64), a 3 letnie IDFS wynosiło 88,3% vs 77,0%. Gdzie najczęściej obserwowanymi zdarzeniami definiującymi chorobę inwazyjną, dla których różnice w wynikach były istotne statystycznie, to:
  - odległe nawroty choroby: 10,5% vs 15,9% - RR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,86);
  - nawroty lokoregionalne :1,1% vs 4,6% - RR = 0,24 (95% CI: 0,11; 0,50);
- wydłużenie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej zgodnie z poszerzoną definicją STEEP – liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie wynosiła 95 (13,2%) vs 167 (22,5%), HR=0,51 (95% CI: 0,40; 0,66), a 3 letnie IDFS wynosiło 87,7% vs 76,9%;

- wydłużenie przeżycia wolnego od choroby – liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie wynosiła 98 (12,8%) vs 167 (22,5%), HR=0,53 (95% CI: 0,41; 0,68), a 3 letnie DFS wynosiło 87,4% vs 76,9%;
- wydłużenie przeżycia bez wznowy odległej – liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie wynosiła 78 (10,5%) vs 121 (16,3%), HR=0,60 (95% CI: 0,45; 0,79), a 3 letnie DRFS wynosiło 89,7% vs 83,0%;

W badaniu *KATHERINE* przeprowadzono także analizy dla IDFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych. Zbliżone i istotne statystycznie różnice odnotowano w 2 podgrupach:

- pacjenci wyróżnieni pod względem stanu receptorów hormonalnych:
  - HR = 0,50 (95% CI: 0,33; 0,74) u chorych z HR+;
  - HR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,67) u chorych z HR-;
- pacjenci wyróżnieni pod względem stanu zajęcia węzłów chłonnych po terapii neoadiuwantowej:
  - HR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,71) u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi;
  - HR = 0,44 (95% CI: 0,28; 0,68) u chorych bez zajętych węzłów chłonnych.

Ponadto, IS były różnice wyników w 3 grupach badanych wyróżnionych pod względem stanu regionalnych węzłów chłonnych w momencie zabiegu: ypN0, ypN1 oraz ypN2; w 3 grupach badanych wyróżnionych pod względem statusu guza pierwotnego w momencie zabiegu chirurgicznego: ypT1 i ypT1c, ypT2 oraz ypT3; w grupie pacjentek, które otrzymywały trastuzumab bez dodatkowego leku anty-HER2 w ramach terapii neoadiuwantowej; w 3 grupach pacjentek wyróżnionych pod względem wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu: chorzy z nieoperacyjnym rakiem piersi, chorzy z operacyjnym rakiem piersi oraz chorzy z operacyjnym rakiem piersi ypN+ HR+; a także w 2 grupach pacjentek wyróżnionych pod względem wieku: chorzy w wieku <40 lat oraz chorzy w wieku 40-64 lat.

### *Bezpieczeństwo*

W badaniu *KATHERINE* stosowanie T-DM1 vs TRAS wiązało się z istotnie statystycznie:

- wyższym o 6 punktów procentowych ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem – RR=1,06 (95% CI: 1,04; 1,08), a NNH=19 (95% CI: 14; 29);
- wyższym o 10 p.p. ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia – RR=1,67 (95% CI: 1,35; 2,06), a NNH=10 (95% CI: 7; 17). W przypadku poszczególnych AEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia istotnie wyższe ryzyko stwierdzono w przypadku:
  - zmniejszonej liczby płytek krwi;
  - obwodowej neuropatii czuciowej;
  - hipokaliemii;
  - zmęczenia;
  - niedokrwistości.
- prawie dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia – RR=8,63 (95% CI: 5,11; 14,57), a NNH=7 (95% CI: 6; 8). Badacze podali, iż do najczęstszych przyczyn przerwania terapii TDM-1 należały:
  - zmniejszona liczba płytek krwi;
  - zwiększone stężenie bilirubiny we krwi;
  - zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej;

- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej;
- obwodowa neuropatia czuciowa;
- zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

W grupie pacjentek przyjmujących TRAS wymieniono natomiast zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory serca. Badanie wskazało również, że ponad 50% (71) pacjentek, które przerwały leczenie TDM-1 z powodu wystąpienia AEs, kontynuowało terapię trastuzumabem.

Kardiologiczne AEs ogółem odnotowano u 2,8% pacjentów w grupie T-DM1 vs 4,2% pacjentów w grupie TRAS dla podgrupy otrzymującej w ramach terapii neoadiuwantowej antracykliny oraz u 1,8% pacjentów w grupie T-DM1 vs 2,3% grupie TRAS dla podgrupy nieotrzymującej antracyklin w ramach terapii neoadiuwantowej. W obu przypadkach różnice między grupami nie były istotne statystycznie, podobnie jak dla każdego z porównań przeprowadzonego dla poszczególnych rodzajów kardiologicznych zdarzeń niepożądanych.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa`*

Bezpieczeństwo stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna oceniono w badaniach klinicznych u 2 611 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

- najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u > 0,5% pacjentów) były krwawienia, gorączka, małopłytkowość, duszność, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe i wymioty;
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna (≥ 25%) były: nudności, zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok, ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz, małopłytkowość i neuropatia obwodowa. Większość zgłoszonych działań niepożądanych było w 1. lub 2. stopniu nasilenia toksyczności;
- najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi w stopniu ≥3. według kategorii (ang. *NCI-CTCAE*) National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events były małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz, niedokrwistość, neutropenia, zmęczenie i hipokaliemia.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument pod nazwą „Highlights Of Prescribing Information”. Dokument ten podaje, że

- u pacjentów leczonych lekiem Kadcyła wystąpiła hepatotoksyczność, niewydolność wątroby oraz zgony;
- zalecona została konieczność monitorowania czynności wątroby jeszcze przed rozpoczęciem terapii oraz przed podaniem każdej dawki produktu;
- produkt leczniczy Kadcyła może prowadzić do zmniejszenia LVEF, przez co doradzono ocenę tego parametru również przed rozpoczęciem leczenia;
- w przypadku zmniejszenia LVEF, wystąpienia hepatotoksyczności oraz niewydolności wątroby zalecana jest modyfikacja dawki leku, czasowe przerwanie jego podawania lub całkowite zaprzestanie terapii;
- istnieje możliwość uszkodzenia zarodka i płodu, przez co zalecane jest poinformowanie pacjenta o konieczności stosowania antykoncepcji;
- chorzy z rozpoznaniem śródmiąższowej choroby płuc lub z zapaleniem płuc, a także chorzy z popromiennym zapaleniem płuc, które występuje w 2. lub 3. stopniu oraz nie odpowiada na leczenie, powinni trwale odstawić lek Kadcyła;
- w przypadku reakcji związanych z infuzją oraz nadwrażliwości zalecane jest spowolnienie infuzji lub jej przerwanie oraz zastosowanie odpowiedniej terapii;

- w przypadku reakcji związanej z infuzją zagrażającej życiu konieczne jest trwałe odstawienie leku Kadcyła;
- w przypadku pacjentów bez zidentyfikowanych czynników ryzyka, z małopłytkowością oraz leczonych przeciwzakrzepowo i przeciwplatekownie zalecana jest ostrożność i dodatkowe monitorowanie stanu zdrowia;
- zalecane jest monitorowanie liczby płytek krwi przed każdą dawką leku Kadcyła;
- w przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej w stopniu 3. lub 4. wskazane jest tymczasowe przerwanie podawania produktu Kadcyła;
- podczas stosowania produktu leczniczego Kadcyła, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ponad 25% pacjentek) były: zmęczenie, nudności, zwiększona aktywność aminotransferaz, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwawienia, małopłytkowość, bóle głowy, neuropatia obwodowa oraz bóle stawów.

W bazie EudraVigilance odnaleziono informację na temat 2407 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Do najczęstszych należały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 671; 27,9%);
- zaburzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 494; 20,5%);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 436; 18,1%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 425; 17,7%);
- zaburzenia układu nerwowego (n = 381; 15,8%);
- zaburzenia żołądka i jelit (n = 370; 15,4%);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 337; 14,0%);
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (n = 256; 10,6%).

W bazie VigiAccess odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 4053 chorych. Do najczęstszych należały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1441; 35,6%);
- zdarzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 745; 18,4%);
- zaburzenia żołądka i jelit (n = 649; 16,0%);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 634; 15,6%);
- zaburzenia układu nerwowego (n = 633; 15,6%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 619; 15,3%).

Ponadto, w bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) odnaleziono 3559 przypadków AEs, w tym 2973 przypadków zdarzeń ciężkich oraz 559 zgonów. Do najczęstszych należały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1404; 39,4%);
- zaburzenia żołądka i jelit (n = 720; 20,2%);
- zaburzenia układu nerwowego (n = 698; 19,6%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 676; 19,0%);
- zdarzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 673; 18,9%);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 581; 16,3%);



- zarażenia i zakażenia (n = 579; 16,3%).

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniu nie zastosowano zaślepienia ani wobec pacjentów, ani wobec personelu medycznego, co mogło wpłynąć na wyniki przeprowadzonej oceny. Jednakże, w celu minimalizacji ryzyka zakłócenia wyników, badanie zaprojektowano z udziałem niezależnych badaczy oraz przeprowadzono pod przewodnictwem niezależnej komisji monitorującej jego przebieg;
- podczas badania, wśród pacjentów wystąpiły znaczne różnice w tolerancji zastosowanego leczenia co może przekładać się na niedoszacowanie kosztów konsekwencji zdrowotnych;
- w badaniu nie podano informacji o występowaniu zdarzeń niepożądanych przekładających się na trwałe konsekwencje zdrowotne u pacjentek, które zakończyły leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna oraz chorych, które musiały zrezygnować z leczenia w czasie trwania badania;
- brak jest informacji na temat interwencji jakie podjęto u pacjentek po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza w stopniu nasilenia  $\geq 3$ ). Informacje te są niezbędne do szacowania konsekwencji zdrowotnych i kosztów leczenia działań niepożądanych. Ocena bezpieczeństwa nie zawiera informacji o leczeniu AEs takich jak między innymi: zapalenie płuc, obniżenie poziomu płytek krwi;
- w badaniu nie podano informacji na temat występowania wznów u pacjentek, które przerwały leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna. Jak wynika z przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa, przyjmowanie leku Kadcyła wiąże się z występowaniem licznych zdarzeń niepożądanych, co z kolei przekłada się na osłabienie organizmu chorego, w związku z czym pacjentki, które musiały przerwać leczenie T-DM1 mogą być narażone na zwiększone występowanie nawrotów i ograniczenie możliwości stosowania leków w drugiej linii leczenia.
- w wyniku przeprowadzonego przeglądu pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją (*KATHERINE*), pozwalające porównać bezpośrednio efektywność kliniczną koniugatu trastuzumab emtanzyna z trastuzumabem w ramach terapii adiuwantowej; badanie to było próbą bez zaślepienia, jednakże zostało zaprojektowane poprawnie pod względem statystycznym oraz obejmowało dużą próbę – łącznie 1486 pacjentek.
- nie zidentyfikowano badań dotyczących stosowania terapii w praktyce klinicznej, przez co nie była możliwa ocena efektywności praktycznej koniugatu trastuzumab emtanzyna w docelowej populacji, należy zaznaczyć jednak, że pozytywna decyzja Komisji Europejskiej dotycząca rejestracji leku w tym wskazaniu została wydana w drugiej połowie grudnia 2019 roku. Warto także zwrócić uwagę na fakt, że ogólnie bezpieczeństwo leku jest dobrze udokumentowane, z uwagi na prowadzone już wcześniej badania dotyczące oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna w populacji z zaawansowaną postacią raka piersi oraz stosowanie tego leku w terapii zaawansowanego raka piersi w praktyce klinicznej (poza Polską) już od 2013 roku.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem oceny efektywności kosztów stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna w porównaniu z trastuzumabem w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2., zastosowano analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym (51 lat). Ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, analizę przeprowadzono tylko z perspektywy płatnika publicznego (PPP) – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty związane z leczeniem adiuwantowym:
  - koszty porównywanych interwencji (trastuzumab emtanzyna, trastuzumab);
  - koszty podania leków;
  - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
  - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie remisji);
- koszty leczenia wznowy raka piersi:
  - koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej);
  - koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabu jest [redacted] Oszacowany ICUR wyniósł:

- [redacted]
- [redacted]

Uwzględniając powyższe wartości ICUR progowa cena zbytu netto wynosi:

- Kadcyła 1 fiol. a 100 mg – [REDACTED]
- Kadcyła 1 fiol. a 160 mg – [REDACTED]

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka wariantami o największym wpływie na wyniki były:

- wariant zmieniający stopy dyskonta: nieuwzględnienie dyskontowania w modelu doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o prawie 70% (wyniósł on w tym wariantcie [REDACTED]), zaś wyrównanie stóp dyskontowych kosztów i efektów zdrowotnych (do 5% rocznie) zwiększyło wartość ICUR o 27%;
- wariant, w którym zmniejszono prawdopodobieństwo progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby: w tym wariantcie wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] (23% mniej niż w analizie podstawowej). Wrażliwość modelu na tę zmienną ma związek z różnicami w postępowaniu terapeutycznym w przypadku wczesnego nawrotu u pacjentki w zależności od zastosowania w leczeniu adiuwantowym koniugatu trastuzumab emtanzyna bądź klasycznego trastuzumabu.
- Wykluczenie kosztów leku Kadcyła z leczenia choroby zaawansowanej zarówno w ramieniu T-DM1 jak i TRAS doprowadziło do wzrostu inkrementalnych kosztów z [REDACTED] w wariantcie podstawowym do [REDACTED] i w konsekwencji do wzrostu wartości wskaźnika ICUR o 26% do wartości [REDACTED].

Zmiany w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Kadcyła są analogiczne, jak w wariantcie z uwzględnieniem RSS. Główną różnicą pomiędzy tymi wariantami, występującą ze względu na wyższą różnicę w kosztach inkrementalnych pomiędzy porównywanymi interwencjami w wariantcie bez uwzględnienia RSS, jest mniejsza czułość modelu w zakresie zmian procentowych wartości wskaźnika ICUR.

Zgodnie z probabilistyczną analizą wrażliwości koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej w wariantcie z RSS wyniósł [REDACTED], na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości [REDACTED] oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 1,66 QALY (w analizie podstawowej odpowiednio [REDACTED] oraz 1,68 QALY). Około [REDACTED] iteracji PSA doprowadziło do dominacji leku Kadcyła nad komparatorem.

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 PLN/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Kadcyła w skojarzeniu z trastuzumabem jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem:

- [REDACTED], z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka;
- [REDACTED], bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności (CUA) jest brak długoterminowych danych dotyczących utrzymującej się skuteczności po zastosowaniu wnioskowanej technologii (mediana okresu obserwacji to 41,4 miesiący w ramieniu T-DM1 i 40,9 miesiący w ramieniu trastuzumabu), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- przyjęte założenia odnośnie korekty czasu przeżycia bez choroby inwazyjnej mają poważne uzasadnienie i były już wcześniej wykorzystywane w analizach dotyczących ocen technologii

medycznych na świecie (przykładowo podczas oceny pertuzumabu w terapii neoadiuwantowej przez brytyjską agencję NICE (NICE TA424), niemniej należy zwrócić uwagę na ich arbitralny charakter, w szczególności w doborze wartości parametrów, co może stanowić pewne ograniczenie analizy.

- w modelu, w fazie choroby zaawansowanej (przerzutowej), przeżycie pacjenta oszacowano na podstawie badań interwencji stosowanych w jej leczeniu. Przyjęte udziały poszczególnych technologii medycznych w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej mają więc wpływ nie tylko na koszty, ale i efekty zdrowotne osiągnane w modelu.
- łączenie wyników różnych badań w jednym modelu związane jest z wieloma ograniczeniami, chociażby dotyczącymi porównywalności pomiędzy populacjami pacjentów w tych badaniach. Niemniej wyniki badania KATHERINE, wykorzystywanego jako główne źródło dla fazy przed nawrotem choroby nie mogą być ekstrapolowane na fazę po nawrotową, co uzasadnia konieczność uwzględnienia wyników innych badań.
- jednocześnie w modelu uwzględniono jedynie efektywność terapii stosowanych w pierwszej linii choroby zaawansowanej i koszty pierwszej oraz drugiej linii. Pominięcie efektywności drugiej linii leczenia ma na celu utrzymanie poziomu skomplikowania modelu ekonomicznego na rozsądnym poziomie, a także uniknięcia przyjmowania kolejnych, wysoce niepewnych założeń.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Ze względu na dostęp do aktualnych cen trastuzumabu dożylnego i trastuzumabu podskórnego, przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne z ich uwzględnieniem.

W obliczeniach własnych uwzględniono rzeczywiste koszty terapii trastuzumabem w postaci dożylnej oraz podskórnej, tj. koszty z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 r.

Ponadto przeprowadzono dodatkowy wariant oszacowań, uwzględniający średnią cenę za 1 mg postaci dożylnej substancji, obliczony na podstawie prognozy kosztu na styczeń 2021 r.

Dodatkowo zaktualizowano ceny pozostałych leków zawartych w modelu Wnioskodawcy (zgodnie z Komunikatem DGL z dnia 03.09.2020 r.) oraz koszty świadczeń, uwzględniając aktualne zarządzenia Prezesa NFZ, przyjmując, że średnia wartość punktu w zarządzeniach wynosi 1 PLN. Koszt za świadczenia JGP przyjęto na podstawie pochodzących ze statystyk NFZ średnich wartości poszczególnych hospitalizacji w 2019 r. (jeśli było to możliwe) lub średnich wartości jednostek hospitalizacji w 2019 r.

Według obliczeń własnych stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabu jest

Oszacowany ICUR wyniósł:

- z uwzględnieniem średnich cen za 1 mg trastuzumabu w postaci dożylnej oraz podskórnej, oszacowanych na podstawie danych z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 r., oraz pozostałych zaktualizowanych kosztów:
  -
- z uwzględnieniem średniej ceny za 1 mg trastuzumabu w postaci dożylnej, obliczonej za pomocą prognozy kosztu na styczeń 2021 r. (na podstawie Komunikatu DGL), oraz pozostałych zaktualizowanych kosztów:

Uwzględniając powyższe wartości ICUR progowa cena zbytu netto wynosi:

- w pierwszym wariancie:
  - Kadcyła 1 fiol. a 100 mg – [REDACTED]
  - Kadcyła 1 fiol. a 160 mg – [REDACTED]
- w drugim wariancie:
  - Kadcyła 1 fiol. a 100 mg – [REDACTED]
  - Kadcyła 1 fiol. a 160 mg – [REDACTED]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku nad trastuzumabem, mając to na względzie nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [REDACTED]

[REDACTED]  
W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty związane z leczeniem adiuwantowym;
  - koszty porównywanych interwencji (trastuzumab emtanzyna; trastuzumab);
  - koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
  - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie iDFS i remisji);
- koszty leczenia wznowy raka piersi;
  - koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej);
  - koszty opieki terminalnej.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną o:

- przy uwzględnieniu RSS:
  - [redacted]
  - [redacted]
- przy braku RSS:
  - [redacted]
  - [redacted]

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane pochodzące z różnych źródeł. Wykorzystano dane m.in. z [redacted]. Podczas zawężania populacji opierano się na wielu danych oszacowanych przez Wnioskodawcę, co w rezultacie mogło się przełożyć na błędy w oszacowaniu liczebności populacji docelowej;
- zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -15% do +21% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z udziałem rynkowym koniugatu trastuzumab emtanzyna [redacted] oraz ceną produktu Kadcyła [redacted];
- wprowadzenie nowego leku ograniczy możliwości zastosowania leków biopodobnych zawierających trastuzumab, które mają coraz niższą cenę;
- rzeczywiste koszty leczenia działań niepożądanych możliwych po zastosowaniu terapii TDM-1 możliwe, że są niedoszacowane, albo ich wartość została zaniżona.
- w związku z wykorzystaniem w analizie wpływu na budżet wyników analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.

#### Obliczenia własne Agencji

Oszacowanie liczby nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi (C.50) w Polsce opierało się na danych z Map Potrzeb Zdrowotnych z 2018 roku (dotyczących danych z 2016 roku) oraz na danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2016 roku (zgodnie z założeniami Wnioskodawcy). Zapadalność rejestrowaną, czyli każde pierwszorazowe pojawienie się pacjenta w systemie, oszacowano na podstawie danych z MPZ 2018 na 24,14 tys. nowych rozpoznań w zakresie nowotworów piersi (C.50 i

D.05). Aby oszacować wyłącznie liczbę nowotworów C.50 posłużono się danymi KRN, odnośnie nowych zachorowań na D.05 Rak *in situ* sutka. W 2016 roku na raka D.05 zachorowały 1073 osoby. Sumując populację chorych na raka C.50 i D.05, zapadalność wynosiła 19 688 osoby. Udział rozpoznania raka *in situ* (D.05) w łącznej liczbie nowotworów piersi wynosi 5,45%. Szacowana zapadalność rejestrowana NFZ na inwazyjnego raka piersi (C.50) w 2016 r. wynosi zatem 22 824 przypadki. Natomiast zgodnie z danymi KRN z 2016 roku takich pacjentów było 18 615. Uśredniając powyższe dane, szacowana zapadalność na inwazyjnego raka piersi (C.50) w Polsce w 2016 r. wynosi 20 720. Liczbę nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi przeliczono na pierwszy rok horyzontu analizy wpływu na budżet (2021 r.), zakładając średnioroczny wzrost zachorowalności w latach 2016–2022 na poziomie 0,93%.

Przy powyższych założeniach, prognozowana liczba nowych zachorowań na raka piersi (C.50) w 2021 r. w Polsce wyniesie 21 703 osób, natomiast w 2022 r. – 21 905 osób.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W tym celu posłużono się bazą NFZ, odfiltrując dane dotyczące liczby pacjentów, którzy w ramach programu lekowego „B.9 Leczenie raka piersi” otrzymali substancję czynną trastuzumab (5.08.09.0000065 lub 5.08.09.0000140), z podziałem na dodatkowo zastosowany pertuzumab, zgodnie z kryteriami włączenia do populacji we wnioskowanym wskazaniu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Mając powyższe na względzie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną o:

- uwzględniając prognozowaną cenę dla trastuzumabu na styczeń 2021 w wysokości 3,28 PLN/mg;
  - przy uwzględnieniu RSS:
    - [REDAKTION]
    - [REDAKTION]
  - przy braku RSS:
    - [REDAKTION]
    - [REDAKTION]
- uwzględniając dla trastuzumabu cenę z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 roku w wysokości 2,94 PLN/mg:
  - przy uwzględnieniu RSS:
    - [REDAKTION]
    - [REDAKTION]
  - przy braku RSS:
    - [REDAKTION]
    - [REDAKTION]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego za zasadne wydaje się wprowadzenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki uzyskane w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, wznowy odległej oraz profilu bezpieczeństwa terapii.

#### **Uwagi do programu lekowego**

W toku analizy wnioskowanego programu lekowego zidentyfikowano następujące różnice między nim, a protokołem badania *KATHERINE*:

- [REDAKTION]
- [REDAKTION]



### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

[redacted] polegające na [redacted]

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wyniosłaby [redacted] rocznie.

Wygenerowane potencjalne oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów i wydatków płatnika wynikający z wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet z RSS, związanych z refundacją produktu Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do adjuwantowego leczenia raka piersi:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018;
- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 r.

Dodatkowo wnioskodawca w swoich analizach powołał się na 3 inne wytyczne kliniczne:

- St Gallen International Consensus Guideline 2019;
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Brest Committee 2019;
- Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM), Spanish Collaborative Group for the Study, treatment and other experimental strategies in solid tumors (SOLTI) 2018;

Wymienione wytyczne wskazują jako standard postępowania stosowanie rocznej terapii trastuzumabem. W przypadku pacjentów z chorobą resztkową niektóre wytyczne (St Gallen 2019, ESMO 2019, AGO 2019, NCCN 2019) jako terapię z wyboru wskazują monoterapię koniugatem trastuzumab emtanzyna.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 doniesień nt. wystąpienia przez firmę Roche z wnioskami o refundację produktu leczniczego Kadcyła w poszczególnych krajach, w tym 4 dokumenty dot. decyzji w sprawie refundacji leku zgodnie z wnioskowanym rozszerzeniem wskazania:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2020;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2020;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020;
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2020;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2020;
- Ontario 2020;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020.

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla leku Kadcyła wydało kanadyjskie CADTH, angielskie NICE, szwedzkie TLV oraz francuskie HAS. Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, że produkt Kadcyła spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. W Szkocji, Irlandii, Walii oraz Ontario (prowincja Kanady) aktualnie prowadzona jest ocena złożonych wniosków o refundację leku.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja. [redacted] Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.36.2020.20.MO, PLR.4500.37.2020.20.MO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”

2. Raport nr WS.4331.2.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna