



Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2,
00-032 Warszawa

Wnioskodawca
Roche Polska Sp. z o. o.
ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Warszawa, dnia 29 września 2020 roku

Dotyczy: postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leków: 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 ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dalej „Agencja”) otrzymane w dniu 23 września br., znak: WS.4331.2.2020.ZZW.KH.MD w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leków: **Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044 oraz Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051** w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” (dalej „Wniosek”) względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) Roche Polska Sp. z o.o., (dalej „Roche Polska”) będący Wnioskodawcą, przesyła odpowiedzi na uwagi do analiz HTA zawarte w przedmiotowym piśmie, wraz z uzupełnieniem analiz.

W odpowiedzi na uwagi na dotyczące **analizy klinicznej (punkt I Pisma)**, proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39B

Tel. +48 22 345 1888

02-672 Warszawa
Polska

Fax +48 22 345 1874
www.roche.pl

Punkt I. 1. W załączeniu przesyłam uzupełnienie analizy klinicznej, zawierające wskazane w piśmie Prezesa AOTMiT informacje dotyczące bezpieczeństwa (**Załącznik 1**).

W odpowiedzi na uwagi na dotyczące **analizy ekonomicznej (punkt II Pisma)**, proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Punkt II. 1. Rozbieżności w liczbie trafień pomiędzy wyszukiwaniem przeprowadzonym na potrzeby analizy Wnioskodawcy w dniu 03.01.2020 a wyszukiwaniami przeprowadzonymi przez Agencję w dniu 11.09.2020 nie wynikają z zastosowania nieujawnionych w opisie strategii dodatkowych filtrów, lecz ze zmian jakie zaszły po dacie wyszukiwania Wnioskodawcy w sposobie indeksacji artykułów w bazie PubMed. Proszę przyjąć wyjaśnienia na przykładzie słowa kluczowego „Kadcyla”. W dniu wyszukiwania Wnioskodawcy hasło „Kadcyla” funkcjonowało jako tzw. „text word”, tj. jego wprowadzenie skutkowało „trafieniem” wyłącznie rekordów zawierających słowo „Kadcyla”. Jednak w późniejszym czasie, w 2020 roku (PubMed nie podaje dokładnej daty, wyłącznie rok wprowadzenia hasła) do indeksacji MeSH zostało wprowadzone hasło „Ado-Trastuzumab Emtansine” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Kadcyla>). Od tego momentu wprowadzone do bazy hasło „Kadcyla” jest mapowane do hasła MeSH „Ado-Trastuzumab Emtansine”, które z kolei indeksuje nie tylko artykuły zawierające słowo „Kadcyla”, czy „T-DM1” ale także m.in. artykuły na temat trastuzumabu (ale nie dotyczące leku Kadcyla) – co wyjaśnia znacząco wyższą liczbę trafień uzyskiwaną obecnie. Po ograniczeniu hasła „Kadcyla” do wyszukiwania tekstowego (bez uwzględnienia nowego hasła MeSH) liczba trafień jest zbliżona do raportowanej w analizie Wnioskodawcy. Szczegółowo opisany przykład, z liczbą trafień, przedstawiono w tabeli poniżej:

Wpisane hasło	Wyszukiwanie realizowane przez PubMed („Translations” – wyjaśnienie indeksacji haseł MeSH)	Liczba trafień – do 2020.01.03 (Date - Entry)	
		Wyszukiwanie z dnia 2020.01.03	Wyszukiwanie z dnia 2020.09.25
Kadcyla OR "trastuzumab emtansine" OR "ado- trastuzumab emtansine" OR T-DM1	"ado-trastuzumab emtansine"[MeSH Terms] OR ("ado trastuzumab"[All Fields] AND "emtansine"[All Fields]) OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "kadcyla"[All Fields] OR ("ado"[All Fields] AND "trastuzumab"[All Fields] AND "emtansine"[All Fields]) OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields] OR "trastuzumab s"[All Fields] OR "trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR ("ado-trastuzumab emtansine"[MeSH Terms] OR ("ado trastuzumab"[All Fields] AND "emtansine"[All Fields]) OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "t dm1"[All Fields]) Translations Kadcyla: "ado-trastuzumab emtansine"[MeSH Terms] OR ("ado-trastuzumab"[All Fields] AND "emtansine"[All Fields]) OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "kadcyla"[All Fields] OR ("ado"[All Fields] AND "trastuzumab"[All Fields] AND "emtansine"[All Fields]) OR "ado trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields] OR "trastuzumab's"[All Fields] T-DM1: "ado-trastuzumab emtansine"[MeSH Terms] OR ("ado-trastuzumab"[All Fields] AND "emtansine"[All Fields]) OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "t dm1"[All Fields]	696	10 964
Kadcyla[text word] OR "trastuzumab emtansine"[text word] OR "ado-trastuzumab emtansine"[text word] OR T-DM1[text word]	"Kadcyla"[Text Word] OR "trastuzumab emtansine"[Text Word] OR "ado-trastuzumab emtansine"[Text Word] OR "T-DM1"[Text Word]	-	203

Analogicznie należy wyjaśniać rozbieżności w zakresie liczb trafień dla pozostałych haseł – wynikają one z wciąż zachodzących zmian w systemie indeksacji artykułów w bazie PubMed.

Punkt II. 2-4. W załączeniu przesyłam uzupełnienie analizy ekonomicznej, zawierające wskazane w piśmie Prezesa AOTMiT informacje dotyczące przeglądów analiz ekonomicznych i badań użyteczności stanów zdrowia (**Załącznik 2**).

Punkt II. 5. W odniesieniu do uwagi dotyczącej nieprzedstawienia uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych w oszacowaniach należy podkreślić, że dla większości parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości źródło alternatywnych założeń bądź też rozpatrywanego zakresu zmienności zostało przedstawione. W piśmie Prezesa AOTMiT nie wskazano wartości, do których odnosi się wspomniana uwaga. Prawdopodobnie uwaga dotyczy trzech wariantów, dla których istotnie nie przedstawiono szczegółowego uzasadnienia, co wynika z ich specyfiki. Są to warianty (zachowano numerację z oryginalnego dokumentu analizy przedstawioną w Tabeli 39 [str. 88 Analizy ekonomicznej]):

- 3. Czas trwania efektu klinicznego dla T-DM1 (*IDFS*),
- 4. Odsetek pacjentek wyleczonych po 10 latach,
- 5. Udziały produktów biopodobnych (trastuzumab).

W analizie podstawowej uwzględniono czas trwania efektu zdrowotnego leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna. Na podstawie analizy zbliżonych problemów zdrowotnych (NICE TA424¹, NICE TA569²) ustalono, że wiarygodnym założeniem jest przyjęcie, że efekt ten będzie się utrzymywał w okresie do 10 lat po zakończeniu leczenia. Jest to arbitralne założenie mające wpływ na jeden z kluczowych parametrów modelu, jakim jest czas przeżycia bez nawrotów choroby, co uzasadnia uwzględnienie go w analizie wrażliwości, jednakże nie są jeszcze dostępne dane, które pozwalałyby prognozować ten efekt dla leku Kadcyła. W wariantcie minimalnym scenariusza testującego wpływ tego założenia na wyniki analizy, przyjęto, że efekt zdrowotny leku Kadcyła będzie trwał do 7 roku od zakończenia leczenia, po którym będzie on zanikał aż do 10 roku, w którym kompletnie ustanie. **Modyfikację tą przyjęto** za autorami modelu globalnego, którzy rekomendują jego uwzględnienie, **bazując na opiniach przedstawionych w trakcie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Perjeta (pertuzumab) przez brytyjską agencję HTA NICE (NICE TA569)**. W wariantcie maksymalnym przetestowano natomiast wpływ całkowitego pominięcia tego założenia na wyniki analizy.

Jedną z korekt zastosowanych w trakcie modelowania czasu przeżycia bez progresji choroby było przyjęcie założenia, że pewien odsetek pacjentek (w analizie podstawowej przyjęto, że będzie to 95%) przestanie być narażony na nawrót choroby po okresie 10 lat bez nawrotu. Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie preferowanego przez NICE założenia we wcześniej ocenianych analizach dotyczących podobnych problemów zdrowotnych (np. NICE TA569). Wartości w wariantcie minimalnym i maksymalnym są zaś arbitralnym odchyleniem od wartości podstawowej o 5 punktów procentowych, które to jest maksymalnym dopuszczalnym symetrycznym odchyleniem, przy którym wartość tego parametru nie przekracza granicznej dopuszczalnej wartości

¹ Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer [ID767]. Single Technology Appraisal. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424/documents/committee-papers-2>, data dostępu: 04.10.2019.

² Pertuzumab for adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer [ID1192]. Single Technology Appraisal. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/documents/committee-papers-3>, data dostępu: 04.12.2019.

(100%) w wariancie maksymalnym. Obecnie nie ma możliwości ustalenia wiarygodnego określenia zakresu zmienności dla tego parametru w oparciu o dane kliniczne.

Koszt trastuzumabu w ramieniu komparatora (a także w stadium zaawansowanym) zależy od proporcji pacjentek otrzymujących trastuzumab w formie dożylniej (dla której dostępne są preparaty biopodobne) oraz w formie podskórnej (dostępny wyłącznie oryginalny lek Herceptin s.c.). Do wyznaczenia proporcji, w których stosowane są obie te formułacje w Polsce wykorzystano w wariancie podstawowym analizy dane sprawozdawcze NFZ za okres pierwszego półrocza 2019 roku.³ Na ich podstawie 72% udziałów przypisano formułacji podskórnej, a 28% formułacji dożylniej. **W ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty skrajne**, w których 100% udziałów przypisano droższej formułacji podskórnej (wariant maksymalny) lub też tańszej formułacji dożylniej (wariant minimalny). Uzasadnieniem takiego podejścia jest wyłącznie ocena wpływu na wynik analizy przyjęcia wartości skrajnych tego parametru, gdyż nie są dostępne dane pozwalające na przyjęcie alternatywnych jego wartości.

Punkt II. 6. W odniesieniu do prośby o uzupełnienie analizy wrażliwości o analizę minimalizacji kosztów dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej (ze szczególnym uwzględnieniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych) należy podkreślić, co następuje:

Przedstawiona analiza ekonomiczna, zgodnie z przywołanym w piśmie Prezesa Agencji przepisem rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388; dalej: „Rozporządzenie”) (§ 5 ust. 1 pkt 2) zawiera analizę wrażliwości, opracowaną w oparciu o realistyczny, możliwy zakres wielkości korzyści klinicznej – określony w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Przedstawienie analizy minimalizacji kosztów zamiast analizy użyteczności kosztów, zgodnie z Rozporządzeniem, § 5 ust. 2 pkt 3, dopuszcza się „w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną”. Wniosku o „braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną technologią medyczną (lek Kadcyła w adiuwancie) a aktualną praktyką (trastuzumab w adiuwancie)” nie można wyprowadzić z przeprowadzonej analizy klinicznej. Istotne statystycznie różnice na korzyść terapii lekiem Kadcyła wykazano na podstawie wiarygodnego badania z randomizacją m.in. w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (*IDFS*; **redukcja ryzyka nawrotu inwazyjnego raka piersi o 50% względem trastuzumabu), przeżycia wolnego od choroby (*DFS*; **redukcja ryzyka nawrotu, inwazyjnego lub *in situ*, o 47% względem trastuzumabu**) oraz przeżycia wolnego od wznowy odległej (*DRFS*; **redukcja ryzyka wystąpienia przerzutów odległych raka piersi – stadium nieuleczalnego tego nowotworu – o 40% względem trastuzumabu**).**

Wymienione wyżej różnice na korzyść leku Kadcyła są bezpośrednio związane z celami terapii, istotne dla pacjentek i wysoce istotne klinicznie – świadczy o tym fakt, iż **leczenie adiuwantowe koniugatem trastuzumab emtanzyna jest pozytywnie rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych takich jak ESMO⁴,**

³ Uchwała Rady NFZ z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcie okresowego sprawozdania z działalności Funduszu za II kwartał 2019 r.

⁴ Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 30: 1194–1220, 2019.

NCCN⁵ oraz przez międzynarodowy panel ekspertów obradujących podczas konferencji St. Gallen⁶. Jakość dostępnych dowodów naukowych oceniano wysoko, w związku z czym sformułowane rekomendacje określono jako silne (ESMO – jakość dowodów naukowych: I, siła rekomendacji: A; NCCN – schematy preferowane, kategoria rekomendacji: 1; St Gallen – *strongly recommended*), należy również zaznaczyć, że zalecenia wydano wkrótce po opublikowaniu wyników klinicznych, w przypadku ESMO i St. Gallen – jeszcze przed rejestracją tej terapii przez Europejską Agencję Leków (EMA) w grudniu 2019 r. W kontekście uwag Agencji należy podkreślić, że **podstawą wspomnianych pozytywnych rekomendacji były wyniki badania RCT KATHERINE (przede wszystkim wynik I-rzędowy tego badania, tj. znacząca poprawa IDFS), które zostały przedstawione w przedłożonej analizie klinicznej i które stanowiły podstawę modelowania efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej (w tym – wariantów analizy wrażliwości).** Autorzy omówionych wytycznych klinicznych nie uznali natomiast za zasadne oczekiwanie ze sformułowaniem zaleceń na ostateczną ocenę wpływu terapii adiuwantowej lekiem Kadcyła na całkowite przeżycie (OS) – wyniki dotychczas przedstawione zostały zatem uznane za istotne dla praktyki klinicznej i wystarczająco przekonujące. W odniesieniu do oceny OS należy zaznaczyć, że **jakkolwiek przeprowadzenie ostatecznej oceny nie było jeszcze możliwe (z uwagi na zbyt małą liczbę zgonów w momencie analizy głównej, tj. analizy wyniku I-rzędowego – IDFS), to wynik opublikowanej analizy śródkresowej OS wskazuje na trend korzystny dla wnioskowanej terapii [HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,05) – redukcja ryzyka zgonu o 30% względem trastuzumabu; p = 0,08].** Dotychczasowe dane na temat wpływu na OS są zatem w pełni **spójne z pozostałymi wynikami badania i wykluczają ryzyko ewentualnego zwiększenia śmiertelności** (co należałoby brać pod uwagę z racji większej toksyczności bardziej agresywnego leczenia adiuwantowego) chorych w grupie leku Kadcyła. Zatem można stwierdzić, że przedstawione w analizie klinicznej wyniki przeglądu systematycznego badań RCT (co do którego w piśmie Prezesa Agencji nie wskazano jakichkolwiek uchybień względem minimalnych wymagań) **nie dają jakichkolwiek podstaw do wyprowadzenia wniosku o braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a opcjonalną**, co miałyby uzasadniać ocenę efektywności kosztów terapii z pominięciem efektów zdrowotnych.

Ostateczna ocena wpływu na OS nie była wymagana w procedurach rejestracji leczenia adiuwantowego produktem leczniczym Kadcyła, ani przez EMA, ani przez Amerykański Urząd ds. Leków i Żywności (FDA). W wytycznych rejestracyjnych obu wymienionych agencji zauważono, że z uwagi na stosunkowo długie oczekiwane przeżycie chorych na wczesnego raka piersi, **ocena wpływu nowych terapii na OS (jakkolwiek pożądana) wymagałaby bardzo długiego, nawet ponad 10-letniego okresu obserwacji i bardzo wysokiej liczby prób.** Tak długie oczekiwanie na nowe, skuteczniejsze opcje terapii jest sprzeczne z interesem chorych, w szczególności pacjentek **obciążonych wysokim ryzykiem wznowy nowotworu** – w tym miejscu należy przypomnieć, że **wnioskowany program lekowy adresowany jest do grupy chorych o wysokim ryzyku wznowy, z uwagi na obecność choroby resztkowej** (pozostałości inwazyjnego nowotworu złośliwego) w tkance piersi i/lub węzłach chłonnych pomimo przeprowadzonego leczenia neoadiuwantowego z udziałem terapii anty-HER2. Ponadto w populacji chorych na raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego, w której po wystąpieniu przerzutów odległych stosowane są kolejne, niejednokrotnie liczne, linie leczenia choroby przerzutowej, wynik oceny OS może być

⁵ NCCN guidelines Version 6.2020 (September 8, 2020), https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

⁶ Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al.; Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1541-1557.

zakłócany wpływem terapii kolejnych linii. Z tego względu w procedurze rejestracyjnej w Unii Europejskiej i USA wykazanie wpływu na OS nie jest bezwzględnie wymagane. Zgodnie z wytycznymi EMA w przedrejestracyjnej ocenie leków przeciwnowotworowych wśród punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których ocena pozwoli na zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu weryfikowanej technologii medycznej.^{7,8} Zbliżone zalecenia zawarto w dokumencie opublikowanym w 2018 roku przez amerykańską agencję FDA, a w tabeli określającej zastępcze (surogatowe) punkty końcowe, na których może bazować rejestracja nowych terapii dla raka piersi uwzględniono m.in. przeżycie wolne od: choroby (DFS), progresji choroby (PFS), zdarzeń chorobowych (EFS) i całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR).^{9,10} Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia. Podobnie w **polskich wytycznych HTA AOTMiT wśród kategorii grupujących istotne kliniczne punkty końcowe, poprzez które powinna być dokonywana ocena korzyści zdrowotnych, wskazano (za wytycznymi EUnetHTA) nie tylko „punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności” ale również „punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby”** (s. 12). Zatem także wymogi polskiej procedury refundacyjnej nie obejmują konieczności wykazania wpływu na OS.

Jak zaznaczono w przedłożonej analizie problemu decyzyjnego, punkty końcowe, w przypadku których już wykazano istotną statystycznie korzyść z wnioskowanej terapii lekiem Kadcyła, tj. **IDFS i DFS, zostały pozytywnie zwalidowane we wskazaniu leczenia adiuwantowego chorych na wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi, pod względem związku z OS**. W opublikowanej w 2019 roku dużej metaanalizie, opartej na systematycznym przeglądzie badań z randomizacją (N = 21 480 chorych z 8 RCTs) wykazano, że **DFS wykazuje silny, istotny statystycznie związek z OS, zarówno, gdy jednostką analizy był pacjent (*patient-level associations*; współczynnik korelacji $r_s = 0,90$), jak i na poziomie badań (*trial-level associations*; $R^2 = 0,75$)**.¹¹ Dodatkowo, w niedawno opublikowanej pracy mającej na celu systematyczną, krytyczną weryfikację zastępczych punktów końcowych uznawanych przez FDA pod względem związku z OS na podstawie kryteriów opracowanych przez niemiecką agencję HTA – IQWiG, potwierdzono, że wyniki dostępnej metaanalizy wspierają stosowanie DFS w procedurze rejestracyjnej jako zwalidowanego punktu końcowego w populacji chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi (na podstawie wartości współczynnika $R^2 > 0,7$ – *strongly correlated*).¹² W innej pracy opartej na przeglądzie systematycznym z metaanalizą (N = 11 676 chorych z 5 RCTs) stwierdzono z kolei, że we wskazaniu leczenia adiuwantowego chorych na wczesnego raka piersi wszystkie analizowane zastępcze punkty końcowe (przeżycie

⁷ Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. Dostępne online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf

⁸ European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1, 13 December 2012. Dostępne online: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>

⁹ 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). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>

¹⁰ Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Dostępne online: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

¹¹ Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):361-370

¹² Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine.* 2020 Apr 13;21:100332.

wolne od wznowy – RFS, IDFS, przeżycie wolne od wznowy lokoregionalnej – *locoregional RFS* oraz *DFRS*) wykazywały silną korelację z OS na poziomie pacjenta ($r \geq 0,98$), a **IDFS dodatkowo wykazywało najsilniejszy związek z OS na poziomie badania** ($R^2 = 0,78$ lub $0,87$; w zależności od wyboru metody oceny związku).¹³ Ponadto należy mieć na uwadze, że – co podkreślono w wytycznych EMA – wydłużenie przeżycia wolnego od wznowy złośliwego nowotworu samo w sobie, tj. bez względu na siłę związku z OS, stanowi korzyść dla pacjenta.⁸ **Oznacza to, że wymienione wyżej, wykazane korzyści z wnioskowanego leczenia, w tym znacząca poprawa w IDFS i DFS, stanowi wysoce wiarygodny wskaźnik poprawy OS, uzyskiwanej w dłuższej perspektywie czasowej.**

Wobec powyższego nie można uznać za zasadne podejmowanie oceny efektywności kosztów wnioskowanej terapii lekiem Kadcyła z pominięciem różnicy w wynikach zdrowotnych. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA AOTMiT (jak i szerzej przyjętymi na świecie zasadami modelowania ekonomicznego) "wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej." (s. 31). Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT „W przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej” (s. 36). **Analiza kliniczna wykazała, istotną klinicznie i statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej terapii**, m.in. w poprawie przeżycia wolnego od choroby – inwazyjnej (*IDFS*), jak również z uwzględnieniem raka *in situ* (*DFS*) – **punktach końcowych istotnych klinicznie zgodnie z wytycznymi AOTMiT** (związanych z przebiegiem choroby) **stanowiących zwalidowane wyniki zastępcze dla OS. Zatem wariant analizy z pominięciem różnicy w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją wnioskowaną a opcjonalną byłby także niezgodny z wytycznymi AOTMiT.**

Zalecenie dokonania analizy minimalizacji kosztów w związku z niewykazaniem wpływu na OS wykazuje ponadto znamiona nierównego traktowania wnioskodawców. W AOTMiT dokonywano licznych ocen technologii medycznych, w przypadku których korzyść kliniczną udokumentowano dla punktów końcowych innych niż OS. Terapię ocenianą w ostatnim czasie we wskazaniu leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi było przedłużone leczenie adiuwantowe lekiem Nerlynx (zlecenie MZ nr 71/2020). **Również w przypadku tej terapii korzyścią kliniczną była poprawa IDFS, przy braku wykazanego wpływu na OS oraz zwiększonym ryzyku niektórych ciężkich AEs oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia** (dodatkowo – i w przeciwieństwie do terapii lekiem Kadcyła – przy wymienionych ograniczeniach przedstawionych dowodów naukowych). Jednak żaden z opublikowanych dokumentów AOTMiT dla leku Nerlynx (analiza weryfikacyjna, stanowisko Rady Przejrzystości ani rekomendacja Prezesa AOTMiT), nie wskazują na rozpatrywanie przez AOTMiT w przypadku tej terapii wariantu analizy ekonomicznej w postaci analizy minimalizacji kosztów.

Mając na uwadze powyższe, porównywanie wyłącznie kosztów wnioskowanej terapii lekiem Kadcyła z kosztami technologii opcjonalnej (analiza minimalizacji kosztów) należy uznać za sprzeczne z celami i metodologią analizy wrażliwości – wyniki przedstawionej analizy klinicznej, w tym kluczowego badania z randomizacją KATHERINE, nie uzasadniają (pomimo braku wykazanego wpływu na OS i różnicy w ryzyku AEs) wyprowadzenia wniosku o braku różnic w wynikach klinicznych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. **Wynik proponowanej analizy minimalizacji kosztów nie przyczyniałby się do bardziej precyzyjnej oceny zakresu**

¹³ Savina M, Jacot W, Mathoulin-Pélessier S, et al. Surrogate endpoints for Overall Survival in Randomized Controlled Trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: a meta-analysis. 161PD. ESMO 2017 Congress. *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v43-v67

wartości współczynnika ICUR dla wnioskowanej technologii medycznej, mógłby natomiast prowadzić do fałszywych wniosków. Byłby to ponadto wariant sprzeczny zarówno z wytycznymi HTA AOTMiT, jak i z przepisami Rozporządzenia.

W odniesieniu do prośby o uzupełnienie analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej o osobne warianty dla subpopulacji z rakiem w stopniach zaawansowania I, II i III – z uwagi na brak wyników klinicznych dla tak zdefiniowanych podgrup pacjentek przedstawienie wskazanego wariantu analizy nie jest możliwe.

Dodatkowo, w odniesieniu do prośby o udostępnienie danych osobowych, informuję, że w przedmiotowym opracowaniu analitycznym nie brali udziału eksperci w danej dziedzinie.

Z poważaniem,

Załączniki:

1. Uzupełnienie analizy klinicznej.
2. Uzupełnienie analizy ekonomicznej.

