



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości wnioskuje o uzupełnienie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Zdaniem Rady, RSS powinien być dodatkowo oparty o efekt i uzależnić inkrementalny wzrost kosztów płatnika od wyników poprawy przeżyć bez progresji w populacji leczonej i kosztów leczenia działań niepożądanych.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego, przedstawionego w Zleceniu Ministerstwa Zdrowia. Ponadto, Rada proponuje doprecyzowanie kryteriów wyłączenia w oparciu o protokół badania KATHERINE.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:*

- *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)”.

Lek jest finansowany w programie lekowym B.9. „Leczenie raka piersi”, który umożliwia włączenie do leczenia trastuzumabem emtanzyny chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

#### Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne III fazy (KATHERINE), opisane w publikacji von Minckwitz 2019. W badaniu dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w porównaniu z trastuzumabem (TRAS) jako terapii uzupełniającej u chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi z resztkowym guzem w piersi lub w pachowych węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym. Do badania włączono 743 chorych w grupie T-DM1 i 743 chorych w grupie leczonej trastuzumabem. Leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyny w terapii adiuwantowej obejmowało maksymalnie 14 podań leku w rytmie 3-tygodniowym. Różnica ryzyka zgonu pomiędzy ramionami badania nie była istotna statystycznie. Wielkość badanej próby i okres obserwacji nie pozwoliły zatem, w analizie interim, na jednoznaczne wykazanie różnic w przeżyciu całkowitym.

W trakcie obserwacji badanych grup u 91 chorych przyjmujących T-DM1 oraz u 165 chorych przyjmujących trastuzumab odnotowano zdarzenia definiujące chorobę inwazyjną. Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej było niższe o 10 punktów procentowych w grupie przyjmującej TDM-1 (12,2%) niż w grupie przyjmującej TRAS (22,2%). Różnica ta była istotna statystycznie. Trzyletnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) w grupie T-DM1 wyniosło 88,3% oraz 77,0% w grupie TRAS. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami definiującymi chorobę inwazyjną, dla których różnice w wynikach osiągnęły istotność statystyczną były odległe nawroty choroby.

Zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej podczas terapii T-DM1. Również ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia było istotnie statystycznie wyższe w grupie T-DM1. Do najczęstszych przyczyn przerwania terapii TDM-1 należały m.in.: zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, obwodowa neuropatia czuciowa oraz zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyny zamiast trastuzumabu jest

. Oszacowany ICUR wyniósł

[REDAKTURA]. Obie wartości znajdują się [REDAKTURA] opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (147 tys. PLN/QALY). Znaczącym ograniczeniem dla przeprowadzonej analizy efektywności kosztowej jest jednak 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 wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Wiąże się to ze zmniejszeniem wiarygodności uzyskanych wyników. Dodatkowym ograniczeniem badania, przekładającym się na wyniki analizy ekonomicznej, jest brak informacji na temat interwencji, jakie podjęto u pacjentek po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , które wymagają zwykle specjalistycznego leczenia). Informacje te są niezbędne do szacowania kosztów leczenia tych zdarzeń. Relatywnie wysoka skuteczność komparatora i istotnie statystyczna większa toksyczność wnioskowanej interwencji przy wykazanym większym potencjale w działaniu przeciwnowotworowym, [REDAKTURA]. Stanowi to przesłankę dla wnioskowania przez Radę o RSS oparty o efekt i uzależniający inkrementalny wzrost kosztów płatnika od wyników poprawy przeżyć w populacji leczonej.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, przy uwzględnieniu instrumentu proponowanego przez Wnioskodawcę podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej znacznie wzrosną.

#### Główne argumenty decyzji

Wyniki badania KATHERINE wskazują na istotny statystycznie zysk w zakresie przeżyć wolnych od choroby inwazyjnej w grupie otrzymującej T-DM1. Jednocześnie, różnica ryzyka zgonu nie była w tym badaniu istotna statystycznie. Według analizy Wnioskodawcy, stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyny zamiast trastuzumabu jest, po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, [REDAKTURA]. Analiza ta obarczona jest jednak szeregiem ograniczeń i związaną z tym niepewnością oszacowań. Finansowanie leku Kadcyła w ramach proponowanego programu lekowego wiązałoby się ze znacznymi wydatkami inkrementalnymi płatnika publicznego. Stanowi to przesłankę do wnioskowania o instrument dzielenia ryzyka oparty o efekt, uzależniający inkrementalny wzrost kosztów płatnika od wyników poprawy przeżyć w populacji leczonej.

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”. Data ukończenia: 23 października 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o. o.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o. o.