



Rekomendacja nr 118/2024

z dnia 31 października 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) w ramach programu lekowego: B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego RSS [REDACTED] w sposób zapewniający efektywność kosztową.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu, SAC) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, tj. uogólnionym (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanym (III stopień zaawansowania) potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC;) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego)). Trodelvy od 1 listopada 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.9.FM jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

Aktualnie finansowana ze środków publicznych w omawianym wskazaniu jest chemioterapia (CHT) standardowa złożona z cytostatyków, która w praktyce klinicznej stanowi alternatywę terapeutyczną dla SAC. Według wytycznych postępowania klinicznego we wnioskowanej grupie pacjentów zaleca się terapię SAC oraz CHT (najczęściej w monoterapii, m.in. kapecytabina, erybulina, winorelbina, doksorubicyna, paklitaksel).

Skuteczność analizowanej technologii została oceniona na podstawie randomizowanego badania fazy III (ASCENT). Populacja obejmowała dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC u których zastosowano co najmniej 2 uprzednie

linie leczenia systemowego. Analizowane główne punkty końcowe obejmowały: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). Mediana OS wynosiła 11,8 miesiąca (msc.) vs 6,9 msc., mediana PFS 4,8 msc. vs 1,7 msc. natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) 6,3 msc. vs 3,6 msc. odpowiednio w grupie SAC vs w grupie CHT. Ponadto w odniesieniu do jakości życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) stosowanie SAC vs CHT wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach, funkcjonowania emocjonalnego oraz w zakresie objawów takich jak zmęczenie i ból. W zakresie analizy bezpieczeństwa w grupie SAC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (w tym 3. stopnia) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem.

Dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają efektywność ocenianej technologii wykazując zbliżone wyniki do wyników z badania ASCENT.

Wnioski z raportu oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Trodelvy, wskazują, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego (PL) B.9.FM (N=395) uzyskali wyniki podobne do uczestników głównego badania rejestracyjnego dla ocenianej technologii w zakresie mediany przeżycia całkowitego (11 msc. PL B.9.FM vs 11,8 msc. badanie rejestracyjne) oraz czasu wolnego od progresji (5 msc. PL B.9.FM vs 4,8 msc. badanie rejestracyjne). W zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi wynik w programie lekowym był zdecydowanie niższy niż w badaniu klinicznym (odpowiednio 14% vs 31%).

Różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi [redacted] QALY [redacted]. Wartość oszacowanego przez wnioskodawcę współczynnika ICUR, przy uwzględnieniu RSS, wynosi [redacted], co wskazuje na nieopłacalność zastosowania ocenianej technologii (ICUR powyżej progu opłacalności określonego w ustawie o refundacji).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS, wyniesie [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (NICE, HAS, HIS, G-BA) lub pozytywne warunkowo (CADTH, NCPE, ZORG). Wskazują one na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Warunki podawane w części rekomendacji dotyczą obniżenia ceny i osiągnięcia efektywności kosztowej.

Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz, lek stanowi wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu biorąc pod uwagę status TLI w ocenie Agencji w 2022 roku oraz wstępne wyniki raportu oceny efektywności klinicznej. W celu zminimalizowania ryzyka związanego z ograniczeniami wnioskowania, zaleca się prowadzenie dalszego monitorowania pozwalającego na szacowanie długoterminowych korzyści zdrowotnych i kosztów leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu, SAC).

Przedmiot wniosku

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

- Trodelvy, Sacituzumabum govitecanum, Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 50 ml, GTIN: 05391507146816, proponowana cena zbytu netto: [redacted];

w ramach programu lekowego „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1265.0 Sacytuzumab gowitekan. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC) stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi. Terminem tym określa się podtyp raka piersi, który wykazuje brak receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 — HER-2. Obecność receptorów ocenia się na podstawie badań immunohistochemicznych (IHC) oraz — w wybranych przypadkach — z wykorzystaniem metod biologii molekularnej — fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH).

TNBC częściej jest stwierdzany u młodych kobiet, poniżej 50. r.ż. Do czynników ryzyka zalicza się wczesny wiek pierwszej miesiączki, otyłość w wieku menopauzalnym, rodzinne występowanie raka piersi. Choroba charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem — przebieg jest agresywny, wzrost guza szybki, wczesnie pojawiają się przerzuty odległe (a u około 46% pacjentów, głównie do mózgu i płuc), a choroba nawraca w ciągu 1–3 lat od diagnozy. Poziom remisji jest niski, a w przypadku przerzutów stwierdza się dużą oporność na chemioterapię oraz krótki czas przeżycia. Nawrotowy i przerzutowy TNBC (mTNBC) ma złe rokowanie, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia poniżej 15% i medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą 9-17 miesięcy.

Według danych NFZ do leczenia SAC w ramach programu lekowego B.9.FM od 3 listopada 2022 roku do 26 czerwca 2024 roku włączono 417 pacjentów (w tym 395 osób otrzymało leczenie; jeden pacjent zrezygnował, jeden zmarł przed podaniem SAC, a pozostałe osoby dopiero zostały włączone do programu).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej za komparator dla wnioskowanej technologii uznano: chemioterapię (gemcytabina, kapecytabina, winorelbina, karboplatyna, cisplatyna, paklitaksel, doksorubicyna, docetaksel, cyklofosfamid, metotreksat, doksorubicyna liposomalna, fluorouracyl).

Jeden z ekspertów poza chemioterapią, w przypadku mutacji BRCA, wskazał również olaparyb. Wnioskodawca odniósł się także do stosowania refundowanych w programie lekowym olaparybu i talazoparybu przy czym nie ujął ich jako komparatorów uzasadniając ich stosowanie na wcześniejszym etapie leczenia TNBC niż SAC.

Wybór komparatora uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trodelvy jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną sacytuzumab gowitekan. Jedną część leku to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się specyficznie z białkiem na powierzchni komórek raka piersi o nazwie Trop-2. Drugą aktywną częścią leku Trodelvy jest SN-38 — substancja, która zabija komórki nowotworowe. Gdy lek przyłączy się do komórek nowotworowych, SN-38 przenika do nich i zabija je, pomagając tym samym w walce z nowotworem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu, SAC) jest wskazany m.in. w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.

Wnioskowane wskazanie jest spójne z ww. wskazaniem.

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.

Do głównej części analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania sacytuzumab gowitekanu (SAC) z chemioterapią (CHT), w rozpatrywanej populacji pacjentów włączono jedno badanie rejestracyjne:

- ASCENT – wielośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SAC do CHT (gemcytabina, kapecytabina, winorelbina, erybulina) u dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, u których zastosowano co najmniej 2 uprzednie linie leczenia systemowego. Liczba pacjentów włączonych do badania (ITT) wynosiła 529 (w tym SAC n=267; CHT n=262). Okres obserwacji mediana: 11,2 msc. (SAC), 6,3 mies. (CTH). Ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane zostało ocenione jako niskie (ocena wnioskodawcy). Ocena korzyści klinicznej formularz ESMO-MCBS (ang. *European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale*) - 4/4 pkt. (ocena wnioskodawcy), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną SAC.

Wnioskodawca włączył także 36 publikacji (pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych), w których zawarto wyniki z badania ASCENT (Bardia 2021a – główna publikacja pełnotekstowa).

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy uwzględniono:

- przeglądy systematyczne: Afzal 2023, Kathpalia 2024, Leung 2023 i Shi 2024, Madsen 2024. Charakteryzowały się one niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2;
- badania efektywności praktycznej (RWE): Caputo 2024, De Moura 2024, Hanna 2024, Kalinsky 2024, Reinisch 2023. Badania oceniano za pomocą skali NICE: 4/8 (Hanna 2024, Reinisch 2023); 5/8 (Caputo 2024); 6/8 (Kalinsky 2024, De Moura 2024).

Ponadto wnioskodawca uwzględnił 14 badań efektywności z rzeczywistej praktyki klinicznej opisanych wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty/ postery).

Wszystkie badania włączone do analizy wnioskodawcy są omówione w dostarczonej przez niego Analizie Klinicznej (AKL).

W niniejszej rekomendacji wzięto także pod uwagę wyniki efektywności praktycznej stosowania produktu Trodelvy w warunkach polskich, pochodzące z opracowania Agencji: Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego (WS.435.4.2024.2).

Skuteczność kliniczna

SAC vs CHT (ASCENT - ITT)

- Przeżycie całkowite (OS) - mediana OS: 11,8 msc. (95% CI: 10,5; 13,8) SAC vs 6,9 msc. (95% CI: 5,9; 7,7) CTH; HR=0,51 (95% CI: 0,42; 0,63);
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji - mediana PFS: 4,8 msc. (95% CI: 4,1; 5,8) SAC vs 1,7 (95% CI: 1,5; 2,5) CTH; HR=0,41 (95% CI: 0,33; 0,52);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) ocena niezależnej komisji:
 - ogólna ORR: 31% SAC vs 4% CTH; RR=7,40 (95% CI: 4,04; 13,56); NNT=4 (95% CI: 4; 5);
 - całkowita odpowiedź (CR): 4% SAC vs 1% CTH; RR=4,91 (95% CI: 1,09; 22,18); NNT=34 (95% CI: 19; 212);
 - częściowa odpowiedź (PR): 27% SAC vs 3% CTH; RR=7,96 (95% CI: 4,07; 15,57); NNT=5 (95% CI: 4; 6);
 - czas trwania odpowiedzi (DOR) - mediana 6,3 msc. SAC vs. 3,6 msc. CTH, nie analizowano istotności statystycznej;
- jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30):
 - globalny stan zdrowia/QoL- MD=4,08 (95% CI: 0,82; 7,35);
 - funkcjonowanie fizyczne: MD=5,69 (95% CI: 2,63; 8,76);
 - funkcjonowanie w rolach: MD=5,59 (95% CI: 1,13; 10,05);
 - funkcjonowanie emocjonalne: MD=3,89 (95% CI: 0,56; 7,22);

Mediana czasu do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia była dłuższa w przypadku SAC niż CHT dla funkcjonowania fizycznego (22,1 w porównaniu z 12,1 tygodnia, $p < 0,001$), funkcjonowania w rolach (11,4 w porównaniu z 7,1 tygodnia, $p < 0,001$), zmęczenia (7,7 w porównaniu z 6,0 tygodnia, $p < 0,05$) i bólu (21,6 w porównaniu z 9,9 tygodnia, $p < 0,001$).

Efektywność praktyczna (badania RWE)

- Mediana OS od 8,7 do 21 msc. w zależności od badania;
- Mediana PFS od 3,0 do 5,7 msc w zależności od badania;
- Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie od 7% do 33% pacjentów w zależności od badania;
- Wskaźnik korzyści klinicznej¹ od 27% do 60% pacjentów w zależności od badania;

Opracowania wtórne (Afzal 2023, Kathpalia 2024, Leung 2023 i Shi 2024, Madsen 2024)

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badania pierwotnego uwzględnionego w analizie klinicznej.

Efektywność praktyczna (Polska)

Analiza obejmowała dane 395 pacjentów włączanych do programu lekowego w okresie od 3 listopada 2022 r. do 26 czerwca 2024 r.. Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł 7 dni, a najdłuższy ponad 18 msc.

Mediany przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji wyznaczone na podstawie danych z programu lekowego (odpowiednio 11 oraz 5 miesięcy) były zbliżone do tych osiągniętych w badaniu

¹ zdefiniowano jako CR + PR + choroba stabilna (SD)

klinicznym (odpowiednio 11,8 oraz 4,8 miesiąca) i oczekiwanych zgodnie z zapisami programu lekowego.

Znaczną różnicę odnotowano w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, który był zdecydowanie niższy w programie lekowym niż w badaniu klinicznym (odpowiednio 14% vs 31%) oraz czasu trwania odpowiedzi (mediana DOR odpowiednio: 3,1 msc. vs 6,3 msc.).

Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych różnic między grupami.

Profil bezpieczeństwa jest zbieżny z wynikami badania klinicznego.

Zwraca się także uwagę na niepewności wnioskowania ze względu na znacznie zróżnicowane czasy obserwacji oraz niespójności w informacjach zawartych w poszczególnych polach rejestru SMPT.

Bezpieczeństwo

SAC vs CHT (ASCENT)

- Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TREA) ogółem: 98% SAC vs 86% CHT; RR=1,14 (95% CI: 1,08; 1,21), NNH= 8 (95% CI: 5;14);
- TRAE 3. Stopnia: 45% SAC vs 32% CHT; RR=1,43 (95% CI: 1,13; 1,81), NNH=7 (95% CI: 4; 19);
- Zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania terapii: 63% SAC vs 39% CHT; RR=1,62 (95% CI: 1,34; 1,95); NNH= 4 (95% CI: 3; 6);
- Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) uznane za związane z leczeniem: 15% SAC vs 8% CHT; RR=1,78 (95% CI: 1,06; 2,99); NNH = 15 (95% CI: 8; 106).

W przypadku SAC w porównaniu z komparatorem znamienne statystycznie niższe było ryzyko występowania trombocytopenii, a wyższe w przypadku neutropenii (w tym ≥ 3 . stopnia), niedokrwistości, biegunki (w tym ≥ 3 . stopnia), nudności, wymiotów, zaparć, bólu brzucha, zakażeń układu moczowego i górnych dróg oddechowych oraz zmęczenia, hipomagnezemii, bólu stawów, bezsenności, łysienia i wysypki.

Efektywność praktyczna (badania RWE)

- Zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w zależności od badania, u 1 do 12% pacjentów;
- Zdarzenia niepożądane w zależności od badania u 98%, 87% i 96% pacjentów;
- AE ≥ 3 . stopnia w zależności od badania u 51%, 60% i 49% chorych leczonych SAC.

Najczęściej raportowano zdarzenia hematologiczne, w tym: neutropenię oraz niedokrwistość, zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunkę, a także zmęczenie oraz łysienie.

Opracowania wtórne (Kathpalia 2024, Leung 2023 i Shi 2024)

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badania pierwotnego uwzględnionego w analizie klinicznej.

Dodatkowe informacje

ChPL produktu leczniczego Trodelvy do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zalicza: zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenię, niedokrwistość, leukopenię, limfopenię, nadwrażliwość, zmniejszone łaknienie, hipokaliemię, hipomagnezemię, hiperglikemię, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, biegunkę, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, łysienie, wysypkę, świąd, ból pleców, ból stawów, zmęczenie i zmniejszenie masy ciała.

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania wpływa otwarty charakter głównego badania ASCENT włączonego do analizy. Ponadto w badaniu tym, w grupie kontrolnej w ramach CHT podano erybulinę, która nie podlega refundacji w warunkach polskich.

Dodatkowo odniesienie wyników zidentyfikowanych badań obserwacyjnych do wyników badania klinicznego należy traktować z ostrożnością, co wynika z pewnych różnic w okresie obserwacji, liczebności populacji i stanie sprawności pacjentów włączanych do badań.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA) oraz AKL wnioskodawcy.

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 190 380 zł (3 x 63 460 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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania SAC z CHT² z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) oraz dodatkowo analizę kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA). W analizach założono dożywno horyzont czasowy [redacted]. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), natomiast wspólną (NFZ i pacjent) uznano za tożsamą. W analizie ujęto koszty: substancji czynnych, podania leków, monitorowania terapii, kolejnych linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów. Wyniki dla CEA zostały ujęte w AWA i Analizie Ekonomicznej wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariacie bez RSS: ICUR=879 304 zł/QALY, a z RSS: ICUR=[redacted] zł/QALY. Wartość ICUR z RSS przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi [redacted] QALY

² W schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku (przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności) wynosi [REDAKTOWANO] zł. Wnioskowana wartość ceny zbytu netto jest [REDAKTOWANO] od oszacowanej wartości progowej.

Zgodnie z analizą wrażliwości wnioskodawcy:

- jednokierunkową – [REDAKTOWANO]
- probabilistyczną (1 000 symulacji) – prawdopodobieństwo, że SAC jest terapią kosztowo opłacalną w obu wariantach analizy (z i bez RSS) [REDAKTOWANO]

Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej mają ograniczenia analizy klinicznej oraz wykorzystanie przez wnioskodawcę do obliczeń modelu globalnego dostarczonego przez Zamawiającego. Ponadto wnioskodawca nie dostarczył zaktualizowanych modeli w wersji elektronicznej [REDAKTOWANO], co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

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 2024 r. poz. 930).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto 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.

Nie zachodzą.

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 pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono

koszt spójne z analizą ekonomiczną. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) natomiast wspólną (NFZ i pacjent) uznano za tożsamą.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANO] pacjentów w I oraz [REDAKTOWANO] w II roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Trodelvy spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji, wzrost wydatków płatnika o:

- [REDAKTOWANO] wariant z RSS;
- ok. 91,17 mln zł i 95,77 mln zł bez RSS.

Koszty refundacji leku Trodelvy wyniosą [REDAKTOWANO] (bez RSS 89,2 mln zł) oraz [REDAKTOWANO] (bez RSS 91,7 mln zł) odpowiednio w I i II roku refundacji.

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały scenariusze uwzględniające zmianę:

[REDAKTOWANO]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy obejmowały: niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej oraz przyjętych udziałów schematów stosowanych w ramach chemioterapii.

Należy wskazać, że wnioskodawca nie dostarczył zaktualizowanych modeli [REDAKTOWANO] w wersji elektronicznej co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający i wymagający pogłębienia [REDAKTOWANO] w sposób zapewniający efektywność kosztową.

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłasza.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Włączono cztery wytyczne dotyczące leczenia TNBC: American Cancer Society (ACS 2022), European Society For Medical Oncology (ESMO 2023), American Society of Clinical Oncology (ASCO 2023) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024).

Wytyczne są ze sobą zgodne w zakresie leczeniu przerzutowego TNBC i wskazują SAC jako:

- preferowaną opcję leczenia II linii, a jako alternatywę CHT (ESMO (siła rekomendacji I, A) i NCCN (kategoria rekomendacji: 2A));
- możliwą do rozważenia w kolejnych liniach leczenia, o ile nie był stosowany w drugiej linii (NCCN 2024);
- możliwą do rozważenia jeśli pacjent otrzymał wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (ACS 2022 (brak określonej siły zaleceń), ASCO 2023 (silna rekomendacja z wysokiej jakości dowodami).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono siedem rekomendacji refundacyjnych dotyczących SAC w tym: cztery pozytywne (NICE 2022, HAS 2022, HIS 2022 i G-BA 2022) oraz trzy pozytywne warunkowo (CADTH 2022, NCPE 2022, ZORG 2024).

W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Niektóre organizacje zwracają uwagę na za wysoką cenę leku i wskazują na konieczność jej obniżenia do takiego poziomu aby leczenie SAC było efektywne kosztowo.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.08.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2455.2024.4.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (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 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 113/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie oceny leku Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie oceny leku Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
2. Raport nr WS.423.2.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 16 października 2024 r.