

---

# SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

---

Produktu leczniczego **TRODELVY** (*sacytuzumab gowitekan*),  
we wskazaniu:

Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym  
potrójnie ujemnym rakiem piersi (ICD-10 C50)



WARSZAWA, 26 WRZEŚNIA 2022 ROKU

## Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Trodelvy (sacytuzumab gowitekan)**, we wskazaniu *Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ICD-10 C50)*. Negocjacje dotyczyły jednej prezentacji produktu leczniczego:

1. **Trodelvy, Sacituzumabum govitecanum**, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1, fiol. proszku, GTIN 05391507146816,

Negocjacje odbyły się w dniach 30 sierpnia 2022 r., 6 września 2022 r. oraz 19 września 2022 r. Komisja działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawców oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji, Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Trodelvy (sacytuzumab gowitekan)** na warunkach proponowanych przez wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. Opinii Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
2. Raportu AOTMiT dotyczącego oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 i opracowania analitycznego oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 25/2022 AOTMiT z 9 lutego 2022 r. **Trodelvy (sacytuzumab gowitekan)** we wskazaniu *Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ICD-10 C50)*;
3. Maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. Proponowana CZN we wniosku to **4300,00 zł**;
4. Maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. We wniosku firma przekazała informacje o dostępności produktu w obrocie w dwunastu krajach UE i EFTA: Belgia, Chorwacja, Dania, Finlandia, Francja, Islandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Rumunia, Szwajcaria, Szwecja, przy czym refundacji lek podlega jedynie w pięciu krajach: Francja, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja. W pozostałych krajach UE i EFTA produkt nie znajdował się w obrocie i nie podlegał refundacji;
5. Informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę – we wniosku firma udzieliła informacji o braku RSS w krajach, w których lek jest dostępny w obrocie. Wnioskodawca we wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o efekty kliniczne, zgodnie z wymaganiami ustawy (art. 36 ust. 3);
6. Kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego preparatu w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym wskazaniu terapiami/technologiami medycznymi, w tym dostępnymi w Polsce;
7. Wpływu na budżet płatnika publicznego;
8. Wysokością progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;
9. Programu lekowego *Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ICD-10 C50)*.

# Podstawowe informacje o technologii leczniczej (za opracowaniem analitycznym AOTMiT 25/2022).

## CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy *Trodely* (*sacytuzumab gowitekan*) jest koniugatem przeciwciało-lek (ang. antibody-drug conjugate, ADC), który wiąże się z komórkami nowotworowymi z ekspresją Trop-2 i jest internalizowany z późniejszym uwolnieniem SN-38 z łącznika hydrolizowanego. SN-38 wchodzi w reakcję z topoisomerazą I i zapobiega ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoisomerazą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórek. (grupa ATC: L01FX17). Lek został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków 22 listopada 2021 roku. Nie posiada statusu leku sierocego.

*Sacytuzumab gowitekan* stosuje się w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.

Zalecana dawka *sacytuzumabu gowitekanu* wynosi 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej w 21-dniowych cyklach leczenia w dniu 1. oraz dniu 8. Terapia jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

## OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Rak potrójnie ujemny (TNBC, triple-negative breast cancer) należy do podtypu raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych (ER - estrogenowego i PgR – progesteronowego) oraz brakiem nadekspresji dla receptora HER-2. Rak potrójnie ujemny stanowi ok. 15–20% wszystkich przypadków dla raka piersi. W przypadku kobiet, u których stwierdzono mutacje w genie BRCA1/BRCA2 potrójnie negatywny rak piersi jest diagnozowany aż w 80-90% przypadków. Potrójnie ujemny rak piersi o wiele częściej jest diagnozowany u młodych kobiet, poniżej 50. r.ż. Do charakterystycznych czynników ryzyka można zaliczyć m.in. wczesny wiek pierwszej miesiączki, otyłość w wieku menopauzalnym, rodzinne występowanie raka piersi. TNBC charakteryzuje się bardzo niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem – jego przebieg jest agresywny, występują szybkie wzrosty guza oraz wcześniej pojawiają się przerzuty odległe (w zdecydowanej większości do mózgu i płuc). Choroba nawraca w ciągu od 1 do 3 lat od postawienia przez lekarza diagnozy. Poziom remisji jest niski, a w przypadku przerzutów stwierdza się dużą oporność na chemioterapię oraz krótki czas przeżycia. Mediana w zakresie czasu całkowitego przeżycia (OS) wynosi jedynie 13,3 miesiąca.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi preferowanymi schematami leczenia w potrójnie ujemnym raku piersi jest zastosowanie:

- doksorubicyny,
- liposomalnej doksorubicyny,
- paklitakselu,
- gemcytabiny,
- kapecytabiny,
- winorelbiny,
- erybuliny,
- karboplatyny,
- cisplatyny,
- pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku pacjentów PDL-1 pozytywnych,
- atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksemem w przypadku pacjentów PDL-1 pozytywnych,
- olaparybu lub talazoparybu w przypadku pacjentów z mutacjami w genach BRCA1/BRCA2,
- sacytuzumabu gowitekan,

Za dodatkowe schematy można uznać zastosowanie:

- cyklofosfamidu,
- docetakselu,
- kompleksu albuminy z paklitakselem,
- epirubicyny,
- iksabepilonu,

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 roku w zakresie potrójnie ujemnego raka piersi refundowane są poniższe substancje czynne:

1. W refundacji aptecznej:
  - cyklofosamid – Nowotwory złośliwe,
  - metotreksat – Nowotwory złośliwe,
2. W ramach programu lekowego: Brak
3. W ramach katalogu chemioterapii:
  - kapecytabina – C.5.a.
  - gemcytabina – C.28.
  - winorelbina – C.63
  - paklitaksel – C.47
  - doksorubicyna – C.20
  - doksorubicyna liposomalna – C.21.a
  - doksorubicyna liposomalna pegylowana – C.22
  - doksorubicyny chlorowodorek – C.20
  - karboplatyna – C.6.
  - cisplatyna – C.11.
  - cyklofosamid – C.13.
  - docetaksel – C.19.
  - epirubicyna – C.23.
  - metotreksat – C.41.
  - fluorouracyl – C.26.

Aktualnie w Ministerstwie Zdrowia toczą się 4 inne postępowania w zakresie objęcia refundacją częściowo-wskazań dotyczących populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi:

1. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi za pomocą pembrolizumabu w **skojarzeniu chemioterapią**,
2. I linia leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego lub nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej powyżej  $\geq 10$  za pomocą pembrolizumabu w **skojarzeniu z chemioterapią**,
3. I lub II lub III linia leczenia subpopulacji pacjentów z zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji w genach BRCA1/BRCA2 za pomocą talazoparybu
4. I linia leczenia zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi za pomocą atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem

Wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT w zakresie możliwości zastosowania *sacytuzumabu gowitekan*.

## WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Zachorowalność na raka piersi w Polsce wynosi 95,2 na 100 000 a umieralność 34,8 na 100 000. Nowotwór złośliwy piersi jest najczęstszym nowotworem w Polsce w populacji kobiet i w 2018 roku wg Krajowego Rejestru Nowotworów stanowił 22,5% wszystkich przypadków w zakresie nowotworów złośliwych. Potrójnie ujemny rak piersi stanowi 15-20% wszystkich przypadków raka piersi, natomiast w grupie kobiet, u których zostały potwierdzone mutacje w genach BRCA1/BRCA2 potrójnie ujemny rak piersi stanowi 80-90% zdiagnozowanych przypadków. Wg oszacowań analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji liczba pacjentów wyniesie w pierwszym roku terapii 830 pacjentów (min.700, max. 900), natomiast w kolejnych latach ok. 1650

pacjentów (min. 1400, max. 1900). Wg oszacowań wnioskodawcy w I roku terapii liczba pacjentów wyniesie pacjentów, natomiast w II roku terapii miałyby wynieść pacjentów.

## JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania *sacytuzumabu gowitekan* oceniono w dwóch kluczowych badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi: głównym ASCENT (IMMU-132-05) oraz wspomagającym MMU-132-01.

Komparatorami w badaniu rejestracyjnym było leczenie z wyboru lekarza (TPC, ang. Treatment of physician's choice) kilkoma chemioterapeutykami: erybulina, kapecytabina, gemcytabina lub winorelbina. Wyniki badania przedstawiono dla różnych populacji: ogólnej, uwzględniającej zarówno występowanie jak i brak przerzutów do mózgu na początku badania oraz populacji z przerzutami do mózgu na początku badania. Pacjenci byli leczeni do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Skuteczność leczenia została oceniona na podstawie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

## OCENA SIŁY INTERWENCJI

Mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca w porównaniu z 1,7 miesiąca, odpowiednio u pacjentów leczonych *sacytuzumabem gowitekanem* i TPC (HR równy 0,41; 95% CI: 0,33; 0,52). Mediana OS wyniosła odpowiednio 11,8 miesiąca w porównaniu z 6,9 miesiąca (HR równy 0,51; 95% CI: 0,42; 0,63). Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł niecałe 35% (odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) stanowił ok. 4%) w terapii SG z medianą DOR wynoszącą 6,3 miesiąca. W przypadku chemioterapii ORR wyniósł ok. 4% (CR ok. 1%), a mediana DOR – 3,6 miesiąca.

Na podstawie EPAR u większości pacjentów (97,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem *sacytuzumabem gowitekanem*, natomiast poważne zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 26,7% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, tj. biegunka i nudności; zaburzenia krwi i układu chłonnego, tj. neutropenia; zaburzenia ogólne tj. zmęczenie. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi była gorączka neutropeniczna oraz biegunka.

Należy podkreślić, że u 75% pacjentów w grupie leczonej *sacytuzumabem gowitekanem* nastąpił zgon a do jego głównych przyczyn należała progresja choroby.

## OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Ocena ekonomiczna wykazała, że ze względu na niepewność dotyczącą skuteczności ocenianej technologii medycznej, wysoką cenę produktu oraz rozbieżności w zakresie wielkości docelowej populacji pacjentów, którzy otrzymaliby lek Trodelvy powodują, że przedmiotowe cząsteczko-wskazanie jest nieefektywne kosztowo. Szacowany koszt rocznej terapii oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wyniósłby ponad 2,35 mln PLN, natomiast koszt leczenia w czasie oczekiwanym do progresji (założenia 6,35 miesiąca) wyniósłby ok 1,25 mln PLN. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 5,4 mln – 8,0 mln PLN/LYG i przekraczał próg efektywności kosztowej o ok. 32 – 48 razy. Natomiast ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 4,8 mln – 11,4 mln PLN/LYG (próg przekroczony 29 – 68 razy).

W toku procesu negocjacyjnego Wnioskodawca zaproponował poprawione warunki kosztowe niż przyjęte pierwotnie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zgodnie z ostatnią propozycją cenową koszt roku leczenia jednego pacjenta mieścił się na poziomie

vs. oferta Komisji Ekonomicznej kosztu roku leczenia jednego pacjenta na poziomie 250

tys. zł a w czasie oczekiwanym do progresji  
miałby wynieść 98 630,14 zł.

## NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Na podstawie opracowania analitycznego nr 25/2022 Agencji dla leku **Trodelvy** można wskazać, że:

- brak na chwilę obecną długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia, przeżycia wolnego od progresji, czasu trwania odpowiedzi na leczenie - został warunkowo dopuszczony do obrotu, co oznacza, że oczekiwane są dalsze dowody potwierdzające korzyści ze stosowania produktu leczniczego;
- przeprowadzone badania kliniczne były badaniami otwartymi; wobec czego i pacjent i badacz wiedział jakie interwencje były wobec nich stosowane;
- zastosowanie różnych substancji czynnych w ramieniu komparatora w zakresie chemioterapii (komparatorami była erybulina, kapecytabina, gemcytabina lub winorelbina);
- występuję bardzo duża niepewność w zakresie oszacowania populacji docelowej a co za tym idzie wpływu na budżet płatnika publicznego;
- ze względu na brak dowodów dodatkowego efektu zdrowotnego i wysoką cenę terapii przedmiotowe częsteczko-wskazanie jest nieefektywne kosztowo.

## Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała cały dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i warunków ekonomicznych, w tym dotyczących kosztów dostępnych, refundowanych już opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi.

Innymi kwestiami diskutowanymi przez Komisję Ekonomiczną przed przystąpieniem do negocjacji były:

1. Zapewnienie dostępności leczenia produktem leczniczym **Trodelvy** dla najbardziej potrzebujących pacjentów z zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi.
2. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem **Trodelvy** na poziomie zbliżonym do 3PKB.
3. Przyjęcie, jako referencji cenowej, efektywnego kosztu terapii wynegocjowanych w ramach polskiego systemu refundacji, dla innowacyjnych leków stosowanych we wskazaniu raka piersi w ramach istniejącego programu lekowego B.9. – Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50).
4. Osiągnięcie rozsądnych (uzasadnionych) relacji uzyskiwanych efektów do ponoszonych przez płatnika publicznego kosztów, przy uwzględnieniu wysokości prognozy uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca.
5. Wyjaśnienie z wnioskodawcą rozbieżności w zakresie zapisów przedmiotowego programu lekowego ogłoszonego na stronie BiP Ministerstwa Zdrowia a propozycją programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego podmiotu odpowiedzialnego oraz ustalenie ostatecznej treści jaka miałaby obowiązywać w przypadku objęcia leku **Trodelvy** refundacją.
6. Wyjaśnienie z wnioskodawcą braku refundacji przedmiotowej terapii w większości krajów UE oraz EFTA.
7. Wyjaśnienie z wnioskodawcą rozbieżności cenowej terapii w porównaniu z innymi terapiami zarejestrowanymi w przedmiotowym wskazaniu.
8. Wyjaśnienie z wnioskodawcą braku zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka opartego na wynikach klinicznych we wniosku pierwotnym.
9. Wyjaśnienie z wnioskodawcą rozbieżności w zakresie docelowej populacji pacjentów oszacowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w opracowaniu analitycznym nr 25/2022 a informacjami przedłożonymi przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet dołączonej do wniosku refundacyjnego.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej, która wynikała zarówno z realizacji kryteriów wymienionych w art. 19 ust. 1 ustawy o refundacji (zgodnie z którymi mają być prowadzone

negocjacje z wnioskodawcą), jak również realizacji obowiązku ustalenia w czasie negocjacji klinicznie istotnych punktów końcowych i ustalenia mechanizmów podziałów ryzyka opartych o wyniki kliniczne, zgodnie z art. 36 ust 3 ustawy o refundacji. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które konsumowałoby właściwości technologii i przesłanki strategii negocjacyjnej

W trakcie procesu negocjacyjnego Komisja uwzględniła również niepewności wskazane w *opracowaniu analitycznym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 25/2022 AOTMiT z 9 lutego 2022 r.*

## Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki przedstawionych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocjacyjnego:

1. Dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym Trodelvy wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.
2. Uzgodnienie sposobu oceny efektywności produktu Trodelvy, poprzez referencję do istotnych punktów klinicznych umożliwiających określenie instrumentu podziału ryzyka opartego na wynikach klinicznych.
3. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem Trodelvy dla pacjentów pozytywnie odpowiadających na leczenie biorąc pod uwagę maksymalny koszt terapii aktualnie refundowanych leków w ramach programu lekowego B.9.
4. Uzgodnienie docelowej treści przedmiotowego wskazania jako integralnej części programu lekowego B.9. dopasowanego do pozostałych jego zapisów dla wszystkich dostępnych obecnie terapii lekowych.
5. Osiągnięcie racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami leczenia produktem Trodelvy a ponoszonymi przez płatnika publicznego kosztami jego finansowania, przy uwzględnieniu wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości zbliżonej do trzykrotności PKB na jednego mieszkańca.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które godziłoby zalety ocenianej technologii i założenia strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

## Negocjacje – ostatnia faza

Podczas ostatniego spotkania negocjacyjnego 19 września 2022 r. wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

### Propozycja wnioskodawcy:

1. CZN:
  - 4300,00 zł

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

- 

Inne elementy RSS:

- Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy:

### Inne elementy oferty wnioskodawcy:

Modyfikacja większości zapisów przedłożonego programu lekowego mająca na celu ujednoczenie z pozostałymi zapisami obowiązującymi w zakresie wszystkich terapii dostępnych w ramach aktualnego programu lekowego B.9. – Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50).

## Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

### 1. CZN:

- 4300,00 zł

### 2. RSS:

#### Oparty o wyniki kliniczne:

- Zwrot 100% kosztów leczenia pacjenta, w sytuacji, w której nie osiągnął 4,8 miesiąca

#### Inne elementy RSS:

- Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy: 1984,12 zł
- CAP: 27 mln zł w I roku trwania decyzji refundacyjnej, **50 mln zł w II roku** trwania decyzji refundacyjnej

#### **Inne elementy oferty zespołu Komisji Ekonomicznej:**

Modyfikacja większości zapisów przedłożonego programu lekowego mająca na celu ujednoczenie z pozostałymi zapisami obowiązującymi w zakresie wszystkich terapii dostępnych w ramach aktualnego programu lekowego B.9. – Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50).

## Wynik negocjacji

**NIE** osiągnięto porozumienia w zakresie:

- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zmniejszeniu kosztu jednostkowego opakowania dla szpitala i płatnika (CHB),
- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zabezpieczeniu maksymalnego progu całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii

Cena efektywna roku leczenia pacjenta lekiem **Trodelvy** (*sacytuzumab gowitekan*) zaproponowana przez wnioskodawcę jest nieakceptowalnie wysoka i **przewyższa próg**, o którym mowa w art. 12 ustawy (3 PKB) vs. propozycja Komisja Ekonomicznej na poziomie **250 tysięcy zł**.

**OSIĄGNIĘTO** porozumienie w zakresie:

- ceny zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego,
- instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki kliniczne,
- zakresu świadczenia gwarantowanego, tj. uzgodniono treść programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia z programu lekowego, monitorowania leczenia, oceny skuteczności leczenia i monitorowania programu lekowego w przypadku włączenia terapii do programu lekowego B.9.



## Podsumowanie

Program lekowy B.9. – Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50) stanowi największy i najbardziej kosztochłonny program spośród wszystkich programów onkologicznych refundowanych w Polsce.

W zakresie wczesnego HER2-dodatniego, hormonozależnego raka piersi dostępne jest leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) za pomocą trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią albo pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią jak również leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) za pomocą trastuzumabu albo trastuzumabu emtanzyna

W zakresie przerzutowego HER2-dodatniego, hormonozależnego raka piersi dostępne jest leczenie w III liniach za pomocą trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub hormonoterapią, pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, lapatynibem w skojarzeniu kapecytabiną albo trastuzumabem emtanzyna.

W zakresie przerzutowego HER2-ujemnego, hormonozależnego raka piersi dostępne jest leczenie w II liniach za pomocą inhibitorów CDK4/6 (palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy albo inhibitorów CDK4/6 (palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem.

W zakresie potrójnie ujemnego raka piersi aktualnie nie istnieje żadna alternatywa leczenia celowanego.

Zgodnie z danymi NFZ w ciągu ostatnich 12 miesięcy w programie było leczonych 12 598 pacjentów, co wygenerowało wpływ na budżet płatnika publicznego na poziomie **ponad 661 mln. zł.** (średnio ok **52 tys. zł na pacjenta**). Obecnie w ramach programu lekowego B.9. istnieje leczenie zarówno wczesnego jak i przerzutowego raka piersi. Biorąc pod uwagę podtyp raka piersi w przypadku HER-2 dodatniego raka piersi wpływ na budżet stanowił ok 441 mln zł (co stanowi 67% wszystkich wydatków w programie lekowym na refundację terapii lekowych) natomiast w przypadku HER2-ujemnego raka piersi wpływ na budżet wyniósł **120 mln zł** (33% wszystkich wydatków w programie lekowym na refundację terapii lekowych). Biorąc pod uwagę rodzaj terapii największy wpływ na budżet wygenerowała refundacja **pertuzumabu** (na poziomie ok 230 mln zł), **trastuzumabu** (na poziomie ok. 129 mln zł) oraz **trastuzumabu emtanzyna** (na poziomie ok. 65 mln zł). Należy podkreślić, że program lekowy B.9. charakteryzuje się bardzo dużą dynamiką wzrostu wydatków płatnika publicznego w perspektywie ostatnich lat, ze względu na wprowadzenie coraz skuteczniejszych terapii do refundacji, które uczyniły w krótkim czasie z raka piersi chorobę przewlekłą z jeszcze dłuższymi 5 letnimi przeżyciami pacjentów doprowadzając do długotrwałej kumulacji pacjentów w obrębie programu onkologicznego. Spodziewane jest, że utrzymując podobną dynamikę wzrostu program lekowy może osiągnąć w niedługim czasie poziom wydatków na poziomie **1 mld zł** przekraczając pewną barierę finansową. Należy podkreślić, że maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego w zakresie refundacji wynosi wg ustawy o refundacji nie więcej niż 17% co w przyszłości będzie stanowiło wyzwanie dla decydentów w zakresie obejmowania refundacją nowych cząsteczko-wskazań. Należy podkreślić, że żadna z terapii obecnie finansowana w programie lekowym nie przekracza ceny efektywnej 200 tys. zł na rok leczenia pacjenta. Biorąc pod uwagę powyższe Komisja Ekonomiczna podjęła wszelkie działania w celu zapewnienia takiej propozycji aby nie narażała Ministra Zdrowia na zarzuty niegospodarności.

Odnosząc się do samej rozpatrywanej technologii lekowej o wysokim stopniu innowacyjności należy zauważyć nieakceptowalnie wysoki koszt terapii jednostkowej

przy uwzględnieniu liczby pacjentów, którzy w I i II roku otrzymaliby produkt wnioskodawcy – według szacunków wnioskodawcy) skutkuje zobowiązaniami finansowymi płatnika na kwotę z tytułu finansowania leczenia osób włączonych do programu lekowego w I roku obowiązywania decyzji i tytułu finansowania leczenia osób włączonych do programu lekowego w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej, przy czym według oszacowań AOTMiT w Polsce prawdopodobna populacja docelowa miałaby wynieść ok. **1650 pacjentów**, zatem gdyby szacunki AOTMiT uznać za poprawne skutki finansowe dla budżetu płatnika sięgnęłyby nawet ok.

Należy podkreślić, że wnioskodawca zaproponował znaczną modyfikację zapisów programu lekowego ogłoszonego przez Ministerstwo Zdrowia w trakcie ustalenia listy technologii lekowych o wysokim stopniu innowacyjności w zakresie kryteriów kwalifikacji, wyłączenia, czasu leczenia, schematu dawkowania, badań wykonywanych przy kwalifikacji, badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia jak i elementów oceny skuteczności terapii co spotkało się ze zgodą Komisji Ekonomicznej.

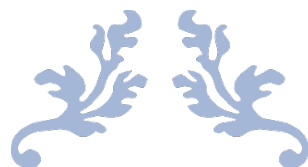
Komisja Ekonomiczna zwraca uwagę na niepewność w zakresie rozbieżności w wielkości populacji docelowej ocenionej przez Agencję Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji a oszacowaniami wnioskodawcy. Dodatkowo zgodnie z informacjami przekazanymi przez Wnioskodawcę terapia *sacytuzumabem gowitekan* jest refundowana jedynie w pięciu krajach o znacznie wyższym PKB na 1 mieszkańca, tj. Francja, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja.

Oferta Wnioskodawcy stanowiąca wynik negocjacji nie równoważy interesu Wnioskodawcy interesem pacjentów i płatnika publicznego, a jej przyjęcie skutkowałoby istotnym ograniczeniem możliwości finansowania innych terapii i stanowiłoby naruszenie przepisów ustawy o refundacji dotyczących progu efektywności kosztowej, jak również przepisów ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych gwarantujących równy dostęp do świadczeń.

Biorąc pod uwagę warunki zawarte w ofercie Wnioskodawcy Komisja Ekonomiczna uznała, że oferta ta nie jest do zaakceptowania w świetle realiów polskiego systemu refundacyjnego, a zaprezentowany przez Wnioskodawcę poziom oczekiwań w zakresie kosztów finansowania tej terapii jest daleki od faktycznych możliwości polskiego płatnika i budżetu.

Przyjęcie propozycji wnioskodawcy stanowiłoby naruszenie zasad statuowanych przepisami **§ 1 Zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2011 r. w sprawie Komisji Ekonomicznej**, w których wskazano, że Komisja realizuje zadania kierując się względami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, podmiotów, z którymi są prowadzone negocjacje oraz płatnika świadczeń zdrowotnych.

Mając na uwadze przepis art. 36 ust. 6 ustawy, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b tego aktu normatywnego, **w braku porozumienia z wnioskodawcą Komisja podjęła uchwałę negatywną** w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku Trodelvy Tym samym **Komisja Ekonomiczna nie rekomenduje objęcia** refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą Trodelvy na zaproponowanych przez wnioskodawcę w toku negocjacji warunkach.



---

# ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

---

PROGRAM LEKOWY



## LECZENIE DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIERESEKCYJNYM LUB PRZERZUTOWYM POTRÓJNIE UJEMNYM RAKIEM PIERSI (ICD-10: C50)

### wersja stanowiąca podstawę rozpoczęcia negocjacji

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (III linia leczenia – dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>2) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone TNBC (brak receptorów estrogenowych [ER-], brak receptorów progesteronowych [PR-] i brakiem nadekspresji HER-2 [HER2-]) w ostatniej biopsji lub innej próbce patologicznej (potrójnie negatywny został zdefiniowany jako &lt;1% ekspresji dla ER i PR oraz HER2- przez hybrydyzację in-situ);</li> <li>3) choroba przerzutowa lub miejscowo zaawansowana;</li> <li>4) obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1.;</li> <li>5) stabilna choroba ośrodkowego układu nerwowego od co najmniej 4 tygodni przed planowanym podaniem leku, określoną na podstawie MRI (stan stabilny definiuje się jako: wcześniejsze miejscowe leczenie radioterapią, chirurgią lub chirurgią stereotaktyczną; stabilny lub zmniejszający się rozmiar guza w badaniu obrazowym po leczeniu miejscowym; nieprzyjmowanie leków</li> </ol>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawka <i>sacytuzumabu gowitekanu</i>: 10 mg/kg mc. podawanego w infuzji dożyłnej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8.</p> <p>Szczegółowe warunki stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>2. Czas leczenia</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania potwierdzające potrójnie ujemnego raka piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC); tj. ujemne receptory HER2, estrogenowy (ER) i progesteronowy (PgR);</li> <li>2) badania dla kobiet w wieku rozrodczym mające potwierdzić lub wykluczyć ciążę.</li> </ol> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Każdorazowo objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z infuzją oraz jej szybkość podczas jej trwania oraz przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, szybkość infuzji <i>sacytuzumabu gowitekanu</i> należy zmniejszyć lub należy przerwać infuzję. W przypadku wystąpienia zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją, należy trwale zaprzestać podawania leku. W związku z wystąpieniem działań niepożądanych nie należy ponownie zwiększać dawki po jej zmniejszeniu.</p> <p>2.2. Parametry charakteryzujące czynność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy, aktywności AspAT lub AlAT). Należy unikać stosowania <i>sacytuzumabu gowitekanu</i> u tych</p>

<p>przeciwpadaczkowych przez co najmniej 2 tygodnie; w przypadku przyjmowania kortykosteroidów dawka była stała lub była zmniejszana przez min. 2 tygodnie przed planowanym podaniem leku (dawka wynosiła <math>\leq 20</math> mg prednizonu/prednizolonu na dobę lub innego odpowiednika steroidu));</p> <p>6) muszą minąć co najmniej 2 tygodnie od podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w dużych dawkach (dozwolone były kortykosteroidy w małych dawkach <math>\leq 20</math> mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę, pod warunkiem, że dawka była stała przez 4 tygodnie);</p> <p>7) choroba oporna lub nawrotowa po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach, w tym taksanem w dowolnym schemacie (pacjenci, którzy nie tolerowali lub mieli przeciwwskazane podawanie taksów mogą być kwalifikowani do programu) (w przypadku bardziej ograniczonej choroby wymagane było wcześniejsze leczenie uzupełniające lub neoadiuwantowe, jeśli rozwój nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby wystąpił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii);</p> <p>8) status <math>\leq 1</math> wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);</p> <p>9) średnia długość życia <math>\geq 3</math> miesięcy;</p> <p>10) wyniki badania morfologii krwi (bez wspomaganie transfuzją):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>hemoglobina <math>&gt; 9</math> g/dl,</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>&gt; 1500</math> komórek/<math>\mu</math>l,</li> <li> płytki krwi <math>&gt; 100\ 000</math> komórek/<math>\mu</math>l;</li> </ol> <p>11) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>klirens kreatyniny <math>&gt; 60</math> ml/min,</li> <li>bilirubina <math>\leq 1,5</math> X GGN,</li> <li>AST i ALT <math>\leq 2,5</math>X GGN lub <math>\leq 5</math>X GGN, jeśli znane są przerzuty do wątroby,</li> <li>albumina w surowicy <math>\geq 3</math> g/dl;</li> </ol>		<p>pacjentów u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi <math>&gt; 1,5</math> GGN lub w przypadku aktywności AspAT lub AIAT <math>&gt; 3</math> GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby, lub aktywności AspAT lub AIAT <math>&gt; 5</math> GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby.</p> <p>2.3. Morfologię krwi (w tym liczbę neutrofilii) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <i>Sacytuzumabu gowitekanu</i> nie należy podawać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi poniżej <math>1500/\text{mm}^3</math> w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej <math>1000/\text{mm}^3</math> w dniu 8. któregośkolwiek cyklu, a także w przypadku gorączki neutropenicznej. W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii może być konieczne leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów oraz zmiana dawkowania.</p> <p>2.4. Objawy wystąpienia biegunki. <i>Sacytuzumabu gowitekanu</i> nie należy podawać w przypadku biegunki stopnia 3.–4. W czasie zaplanowanego leczenia, a leczenie należy kontynuować wyłącznie wówczas, gdy biegunka ustąpi do stopnia <math>\leq 1</math>. Jeśli nie można wskazać zakaźnej przyczyny biegunki, należy rozpocząć leczenie loperamidem. Można również dodatkowo zastosować środki wspomagające (np. terapię zastępczą płynami i elektrolitami) według wskazań klinicznych.</p> <p>2.5. Objawy wystąpienia nadmiernej cholinergicznej odpowiedzi na leczenie (np. skurcze żołądka, biegunka, ślinotok, itp.). W takiej sytuacji pacjenci mogą otrzymać odpowiednie leczenie (np. atropinę) w kolejnych cyklach leczenia.</p> <p>2.6. Objawy wystąpienia ewentualnych nudności lub wymiotów. <i>Sacytuzumabu gowitekanu</i> nie należy podawać w przypadku wystąpienia nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.–4. w momencie zaplanowanego</p>
---	--	---

<p>12) toksyczność działań ubocznych stopnia <math>\leq 1</math>. według Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, z wyjątkiem łysienia i <math>\leq 2</math>. stopnia neuropatii obwodowej;</p> <p>13) pacjent ukończył wszystkie wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe co najmniej 2 tygodnie przed planowanym podaniem pierwszej dawki leku. Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe przeciwciałami musi zostać zakończone co najmniej 3 tygodnie przed.</p> <p><b>2. Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>2) niechęć do stosowania wysoce skutecznej antykoncepcji podczas przyjmowania leku i do 3 miesięcy po przerwaniu leczenia u kobiet w wieku rozrodczym i 6 miesięcy u mężczyzn po ostatnim podaniu leku;</li> <li>3) obecność przerzutów wyłącznie w kościach;</li> <li>4) choroba Gilberta;</li> <li>5) pacjenci z wcześniejszymi nowotworami złośliwymi musieli mieć co najmniej 3-letni okres wolny od choroby (wyjątek stanowią nieczerniakowy rak skóry lub rak szyjki macicy in situ);</li> <li>6) zakażenie wirusem HIV;</li> <li>7) zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;</li> <li>8) wcześniejsze leczenie irynotekanem;</li> <li>9) niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub zastoinowa niewydolność serca występująca w ciągu 6 miesięcy od planowanego podania leku lub klinicznie istotna arytmia serca (inna niż stabilne migotanie przedsionków) wymagające leczenia przeciwartymicznego;</li> <li>10) klinicznie istotna czynna przewlekła obturacyjna choroba płuc lub inna przewlekła choroba układu oddechowego o nasileniu</li> </ol>		<p>podania leczenia, a leczenie należy kontynuować wyłącznie wraz z podawaniem środków wspomagających, gdy nudności lub wymioty ustąpią do stopnia <math>\leq 1</math>. Można również dodatkowo zastosować leki przeciwwymiotne oraz inne środki wspomagające według wskazań klinicznych. Wszyscy pacjenci powinni otrzymać produkty lecznicze, które mogą stosować w domu, z dokładnymi instrukcjami dotyczącymi zapobiegania oraz leczenia nudności i wymiotów.</p> <p>2.7. Wystąpienie działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów ze znaną zmniejszoną aktywnością transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (UGT1A1).</p> <p>2.8. Podaż sodu w diecie, gdyż <i>sacytuzumabu gowitekan</i> jest przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sód.</p> <p>Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas stosowania <i>sacytuzumabu gowitekanu</i> u pacjentów otrzymujących inhibitory UGT1A1 [np. propofol, ketokonazol, inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR)] oraz u pacjentów otrzymujących induktory UGT1A1 (np. karbamazepinę, fenytoinę, ryfampicynę, rytonawir, typranawir).</p> <p>Kobiety, które zajądą w ciążę w trakcie leczenia, muszą niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>3.1. Ocena skuteczności</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wskaźniki efektywności:</li> </ol>
--	--	---

<p>umiarkowanym do ciężkiego obecna w ciągu 6 miesięcy od planowanego podania leku;</p> <p>11) klinicznie istotne krwawienie, niedrożność jelit lub perforacja przewodu pokarmowego w ciągu 6 miesięcy od planowanego podania leku;</p> <p>12) zakażenie wymagające dożylnego podania antybiotyku;</p> <p>13) aktywna przewlekła choroba zapalna jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna);</p> <p>14) otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od planowanego podania leku;</p> <p>15) gwałtowne pogorszenie stanu podczas kwalifikacji do programu (np. znaczna zmiana stanu sprawności, <math>\geq 20\%</math>-owy spadek stężenia albumin w surowicy, niestabilne objawy bólowe wymagające modyfikacji w postępowaniu przeciwbólowym).</p>		<p>a) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</p> <p>b) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</p> <p>c) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);</p> <p>2) oczekiwane korzyści zdrowotne</p> <p>a) mediana OS – 11,8 miesiąca,</p> <p>b) mediana PFS dla populacji ogólnej – 4,8 miesiąca,</p> <p>c) odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 31% leczonych.</p> <p>3.2. Ocena bezpieczeństwa</p> <p>1) działania niepożądane.</p> <p>3.3. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>3.4. Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>3.5. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	--