

## Rekomendacja nr 3/2019

z dnia 17 stycznia 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” **pod warunkiem** zapewnienia efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych populacjach oraz włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.

Analizę kliniczną oparto o dwa randomizowane badania kliniczne. W badaniu EMILIA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w populacji chorych, którzy zostali uprzednio poddani terapii trastuzumabem i taksanem, w porównaniu z lapatynibem z kapecytabiną. Natomiast w badaniu TH3RESA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny u chorych po przebytych leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu z innym leczeniem systemowym, wybranym przez lekarza.

Zgodnie z wynikami badania EMILIA stosowanie T-DM1 w porównaniu ze schematem lapatynib+kapecytabina wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem: przeżycia całkowitego – 29,9 miesiąca vs 24,6 miesiąca (analiza z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z grupy kontrolnej na leczenie T-DM1), przeżycia wolnego od progresji – 9,6 miesiąca vs 6,4 miesiąca (analiza w ocenie niezależnej komisji). Dodatkowo zidentyfikowano statystycznie istotną przewagę wnioskowanej interwencji między innymi w zakresie: obiektywnej odpowiedzi, odpowiedzi częściowej, korzyści względnej, wyniku w podskali PWB kwestionariusza FACT-B w zakresie: braku energii, zaniepokojenia niepożądanymi efektami leczenia. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie: odpowiedzi całkowitej, odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby, czasu do wystąpienia progresji objawów, wyniku w podskali PWB kwestionariusza FACT-B dla objawów: obecność nudności, niemożność spełniania obowiązków rodzinnych, obecność bólu, poczucie bycia chorym, konieczność pozostawania w łóżku.

W przypadku badania TH3RESA stosowanie T-DM1 w porównaniu z wyborem lekarza wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem: przeżycia całkowitego – 22,7 miesiąca vs 15,6 miesiąca (pacjentki cenzorowane w momencie *cross-over*), przeżycia wolnego od progresji – 6,2 miesiąca vs 3,3 miesiąca. Dodatkowo wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie: obiektywnej odpowiedzi na leczenie, istotnej klinicznie poprawy w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 dla domen: zmęczenie, nudności/wymioty, duszności, pełnienia ról społecznych. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie dla porównania T-DM1 z wyborem lekarza w zakresie: istotnej klinicznie poprawy w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 dla domen: ból, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze fakt, iż w obydwu badaniach nie zastosowano zaślepienia, co oznacza, że pacjenci wiedzieli, czy otrzymują ocenianą interwencję czy też komparator. Brak zaślepienia możliwe, że nie wpłynął na ocenę przeżycia całkowitego, ale mógł mieć wpływ na wyniki uzyskane w zakresie oceny jakości życia. Dodatkowo należy mieć na uwadze fakt, iż w badaniu TH3RESA grupę kontrolną dla T-DM1 stanowił wybór lekarza, w tym chemioterapia, tj. dowolny lek w monoterapii. Natomiast według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2014 decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej chemioterapii powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce terapii skojarzonej lapatynib + kapecytabina

. Natomiast stosowanie T-DM1 w miejsce chemioterapii z wyboru lekarza

Należy mieć jednak na względzie, iż nie jest wiadomo, czy charakterystyka pacjentów stosujących chemioterapię bez udziału trastuzumabu była spójna z całkowitą populacją włączoną do badania. Istnieje niepewność, czy zastosowane leczenie (tj. chemioterapia) wynikało ze stanu klinicznego pacjenta, stosowanych uprzednio terapii, czy może od dostępności schematów leczenia dostępnych w danym ośrodku badawczym.

Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji refundacyjnych. W pozytywnych zwracano głównie uwagę na wpływ trastuzumabu emtanzyny w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu ze schematem lapatynib + kapecytabina. Natomiast w rekomendacjach negatywnych zwracano głównie uwagę na wysoki koszt wnioskowanej technologii. Jednakże w wyniku negocjacji cenowych, trastuzumab emtanzyna jest finansowany w krajach gdzie wydano negatywne rekomendacje.

Mając na względzie korzyść kliniczną, jaką mogą odnieść pacjenci stosujący wnioskowany lek zasadnym wydaje się finansowanie wnioskowanych technologii, jednakże pod warunkiem obniżenia kosztów , co może zostać uzyskane poprzez pogłębienie zaproponowanego instrumentu lub też przedstawienie innych rozwiązań.

### Przedmiot wniosku

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

- Kadcyła 100 mg, 1 fiol. proszku – wnioskowana cena zbytu netto ;
- Kadcyła 160 mg, 1 fiol. proszku – wnioskowana cena zbytu netto .

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet.

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi. Niższa śmiertelność związana jest ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium.

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, Załącznik B.9., substancje dostępne bezpłatnie dla pacjentów: trastuzumab, pertuzumab oraz lapatynib (wszystkie do stosowania u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2 – ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2));
- w ramach chemioterapii dostępnych dla pacjenta bezpłatnie: capecytabinum, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, fulvestrantum, gemcitabinum, ifosfamidum, methotrexatum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum;
- w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku) refundowane są (zakres wskazań objętych refundacją): anastrozol, letrozol (nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii), eksemestan (nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii); goserelina, leuprorelina, medroksyprogesteron (nowotwory złośliwe - rak piersi), metotreksat (nowotwory złośliwe).

Wnioskodawca wybrał lapatynib + kapecytabinę (w grupie chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali lapatynibu) oraz terapię z wyboru lekarza (stosowana w dalszych liniach leczenia, obejmującą chemioterapię w monoterapii i skojarzeniu oraz możliwość kontynuacji leczenia anty-HER2 pomimo progresji), jako technologie alternatywne do wnioskowanej.

Wybór lapatynibu z kapecytabiną oraz leczenie z wyboru lekarza (chemioterapia w monoterapii lub kontynuacja blokady HER2), jako komparatorów, uznano za zasadny odpowiednio dla II i III linii leczenia populacji z zaawansowanym rakiem piersi. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.

Lapatynib z kapecytabiną oraz chemioterapia w monoterapii lub skojarzeniu jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kadcyla, trastuzumab emtanzyna, jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anty-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 (pochodna majtanzyny) przez stabilny łącznik tioeterowy MCC (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylan). Emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kadcyla jest wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:

- po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub
- u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z rejestracyjnym.

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

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

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- dwa pierwotne badania z randomizacją bez zaślepienia:
  - EMILIA – w badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny w populacji chorych, którzy zostali uprzednio poddani terapii trastuzumabem i taksanem, w porównaniu z lapatynibem z kapecytabiną. Mediana okresu obserwacji dla końcowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego obserwacji 24,1 miesiąca (data odciążenia danych: 31 grudnia 2014 r.). W badaniu wzięło udział 991 pacjentów.
  - TH3RESA – w badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny u chorych po przebytym leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu z innym leczeniem systemowym, wybranym przez lekarza (TPC – ang. treatment of physician's choice). Mediana okresu obserwacji w przypadku ostatecznej oceny przeżycia całkowitego wynosiła 30,5 miesiąca. W badaniu wzięło udział 602 pacjentów;
- 3 jednoramienne badania kliniczne (Burris 2011, Gupta 2013, Krop 2012)

- 6 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017, Vici 2017 i Yardley 2015).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla większości domen zarówno w badaniu EMILIA jak i TH3RESA. W obydwu badaniach ryzyko zostało ocenione:

- Jako niejednoznaczne dla domen:
  - zaślepienie pacjentów i personelu medycznego,
  - zaślepienie oceny wyników dla:
    - odpowiedzi na leczenie;
    - zdarzeń niepożądanych;
- jako wysokie dla zaślepienia oceny wyników zorientowanych na pacjenta (PROs – z ang. *Patient-Related Outcomes*).

W przypadku zaślepienia oceny wyników dla przeżycia wolnego od progresji ryzyko zostało ocenione jako niskie w badaniu EMILIA natomiast jako niejednoznaczne w badaniu TH3RESA.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne;
- RB – ang. *relative benefit*, korzyść względna.

Dodatkowo posłużono się następującymi kwestionariuszami:

- PWB – ang. *Physical Well-Being*, podskala kwestionariusza FACT-B. Podskala ta zawierała 7 pytań (ocenianych punktowo od 0 do 4), mierzących fizyczne objawy związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Za klinicznie istotną zmianę w tej podskali uznano różnicę rzędu 5% lub 0,25 punktu;
- EORTC QLQ-C30 – ocena w ramach tego kwestionariusza obejmowała skale objawowe i funkcjonalne oraz wskaźnik ogólnego stanu zdrowia. Za poprawę istotną klinicznie w zakresie zdrowia ogólnego/jakości życia i funkcjonowania w poszczególnych obszarach życia przyjęto wzrost punktacji względem stanu wyjściowego o  $\geq 10$  punktów (wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia/jakość życia w danym obszarze). Za poprawę istotną klinicznie w zakresie skal objawowych przyjęto obniżenie punktacji względem stanu wyjściowego o  $\geq 10$  punktów (wyższa liczba punktów oznacza pogorszenie w zakresie danego objawu).

W ramach przedstawionych badań oceniano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- ORR – ang. *Objective response ratio*, odsetek obiektywnych odpowiedzi.

### Skuteczność

#### Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) vs lapatynib + kapecytabina, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanem

Zgodnie z wynikami badania EMILIA stosowanie T-DM1 w porównaniu z lapatynib+kapecytabina wiązało się ze statystycznie istotnym (przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji)

- Wydłużeniem przeżycia całkowitego:
  - o ok. 4 miesiące, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji – 29,9 miesiąca vs 25,9 miesiąca, a HR=0,75 (95% CI: 0,64; 0,88);
  - o ok. 5 miesięcy z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z grupy kontrolnej na leczenie T-DM1 – 29,9 miesiąca vs 24,6 miesiąca, a HR=0,69 (95% CI: 0,59; 0,82);
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji:
  - w ocenie niezależnej komisji o ok 3 miesiące – 9,6 miesiąca vs 6,4, HR wynosiło
    - z uwzględnieniem czynników stratyfikacji – 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77);
    - bez czynników stratyfikacji – 0,66 (95% CI: 0,56; 0,78)
  - w ocenie badaczy o ok 4 miesiące – 9,4 miesiąca vs 5,8; HR wynosiło
    - z uwzględnieniem czynników stratyfikacji – 0,66 (95% CI: 0,56; 0,77);
    - bez czynników stratyfikacji – 0,66 (95% CI: 0,57; 0,78)
- wyższym o 41% prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi – RB=1,41 (95% CI: 1,17; 1,70), a NNT=8 (95% CI: 6; 17);
- wyższym o 40% prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi częściowej – RB=1,40 (95% CI: 1,18; 1,66), a NNT=7 (95% CI: 5; 13);
- wyższym o 32% prawdopodobieństwem uzyskania korzyści względnej – RB=1,32 (95% CI: 1,14; 1,51), a NNT=8 (95% CI: 5; 15);
- wydłużeniem czasu do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby:
  - zgodnie z analizą ze stratyfikacją o ok. 4 miesiące – 7,1 miesiąca vs 4,6 miesiąca, a HR=0,80 (95% CI: 0,67; 0,95)
  - zgodnie z analizą uwzględniającą wpływ brakujących pomiarów o ok. 2 miesiące – 6,0 miesiąca vs 4,3 miesiąca, a HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,94)
  - zgodnie z analizą uwzględniającą zakłócenia wynikające z opóźnionego raportowania objawów choroby o ok 2 miesiące – 6,6 miesiąca vs 4,2 miesiąca, a HR=0,82 (95% CI: 0,69; 0,98)
- wyższym wynikiem w podskali PWB kwestionariusza FACT-B w zakresie:
  - braku energii – wynik był wyższy o 0,19 pkt (95% CI: 0,02; 0,36);
  - zaniepokojenia niepożądanymi efektami leczenia – wynik był wyższy o 0,34 pkt (95% CI: 0,16; 0,52);
- dłuższym o ok. 2 miesiące czasem do niepowodzenia leczenia – 7,9 miesiąca vs 5,8 miesiąca, a HR=0,70 (95% CI: 0,60; 0,82)

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania T-DM1 z lapatynib+kapecytabina w zakresie (dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Odpowiedzi całkowitej
- Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby
- Zmiana wyniku TOI-PFB
- Oceny w podskali PWB kwestionariusza FACT-B dla objawów: obecność nudności, niemożność spełniania obowiązków rodzinnych, obecność bólu, poczucie bycia chorym, konieczność pozostawania w łóżku
- Czas do wystąpienia progresji objawów

Trastuzumab emtanzyna vs wybór lekarza, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem

Zgodnie z wynikami badania TH3RESA stosowanie T-DM1 w porównaniu z wyborem lekarza wiązało się ze statystycznie istotnym (przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji)

- Wydłużeniem przeżycia całkowitego:
  - Zgodnie z analizą główną o ok. 7 miesięcy – 22,7 miesiąca vs 15,8 miesiąca, a HR=0,68 (95% CI: 0,54; 0,86);

- Zgodnie z analizą wrażliwości (pacjentki cenzorowane w momencie *cross-over*) o ok. 7 miesięcy – 22,7 miesiąca vs 15,6 miesiąca, a HR=0,68 (95% CI: 0,43; 0,77);
- Wydłużeniem o ok. 3 miesiące przeżycia wolnego od progresji – 6,2 miesiąca vs 3,3 miesiąca, a HR=0,53 (95% CI: 0,42; 0,66)
- Prawie czterokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – RB=3,64 (95% CI: 2,16; 6,16), a NNT=5 (95% CI: 4; 7);
- Wyższym prawdopodobieństwem uzyskania istotnej klinicznie poprawy w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie:
  - Zmęczenia – RB=1,20 (95% CI: 1,01; 1,42), a NNT=9 (95%CI: 6; 97);
  - Nudności/wymiotów – RB=1,68 (95% CI: 1,07;2,86), a NNT=10 (95%CI: 6; 40);
  - Duszności – RB=1,78 (95% CI: 1,26;2,53), a NNT=6 (95%CI: 4; 12);
  - Pełnienia ról społecznych – RB=1,28 (95% CI: 1,00;1,63), a NNT=8 (95%CI: 6; 109);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania T-DM1 z wyborem lekarza w zakresie (dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- prawdopodobieństwem uzyskania istotnej klinicznie poprawy w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w zakresie: bólu, bezsenności, utraty apetytu, zaparć, biegunki, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania społecznego;
- czasu do progresji dolegliwości bólowych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy ogólnego stanu zdrowia. Jednakże różnica ryzyk dla tego punktu końcowego była istotna statystycznie i wynosiła 0,11 (95% CI: 0,00; 0,21).

#### Badania bez randomizacji

W populacji ogólnej mediana PFS była zbliżona w przypadku badań Burris 2011 oraz Gupta 2013, wynosząc odpowiednio 4,6 (95% CI: 3,9; 8,6) miesięcy (w ocenie niezależnej komisji) oraz 4,3 (95% CI: 4,0; 6,7) miesiąca (ocena badaczy). Dłuższą medianę przeżycia całkowitego odnotowano w próbie Krop 2012 – w ocenie niezależnej komisji wyniosła ona 6,9 (95% CI: 4,2; 8,4) miesięcy a w ocenie badaczy – 5,5 (95% CI: 4,2; 7,9) miesięcy. Dłuższe mediany PFS zaobserwowano natomiast przy uwzględnieniu jedynie tych pacjentów, u których potwierdzono status HER2+. Wśród takich chorych, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 8,2 (95% CI: 4,4; nie osiągnięto) miesiąca w badaniu Burris 2011 (n = 74) oraz 7,3 (95% CI: 4,6; 12,3) miesiąca w badaniu Krop 2012 (n = 80).

Całkowita odpowiedź na leczenie była odnotowywana rzadko w analizowanych badaniach – stwierdzono ją jedynie u 4 (3,6%) chorych z badania Burris 2011, w ocenie lokalnej wykonanej przez badaczy (niezależna komisja nie potwierdziła tych wyników). W zależności od typu oceny, u około 26-35% pacjentów stwierdzano częściową odpowiedź. Natomiast w ocenie badaczy najczęściej stwierdzano stabilną chorobę, u około 40% pacjentów; u co piątego chorego wystąpiła progresja choroby.

W populacji ogólnej, odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie według oceny badaczy mieścił się w zakresie 25%-38%. Wyniki oceny niezależnej komisji przedstawione w dwóch badaniach również mieściły się w tym zakresie (26% oraz 34%). Wśród pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2, odsetki chorych uzyskujących ORR były nieco wyższe, mieszcząc się w zakresie od 34% do około 47%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła około 7-10 miesięcy. Natomiast korzyść kliniczną w ocenie badaczy uzyskiwało średnio 39,2% (95% CI: 25,8%; 53,1%) chorych, a w ocenie niezależnej komisji 48,2% (95% CI: 38,8%; 57,9%) pacjentów (dane z badania Krop 2012).

## Bezpieczeństwo

### Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) vs lapatynib + kapecytabina, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami

Zgodnie z wynikami badania EMILIA stosowanie T-DM1 w porównaniu z lapatynib+kapecytabina wiązało się ze statystycznie istotnym (przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji)

- Niższym o 20% ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w  $\geq 3$  stopniu nasilenia – RR=0,80 (95% CI: 0,71; 0,90), a NNT=9 (95% CI: 6; 18);
- W ramach ciężkich działań niepożądanych wyższym o 83% ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych – RR=1,83 (95% CI: 1,07; 3,48), a NNH=33 (95% CI: 18; 297).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania T-DM1 z lapatynib+kapecytabina w zakresie (dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Zdarzeń niepożądanych ogółem
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych: ogółem, zakażeń i zarażeń, zaburzeń oddechowych klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń ogólnych oraz w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego.

Ogółem, w badaniu EMILIA najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane z grupy zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, a także zaburzeń krwi i układu chłonnego. Wśród chorych otrzymujących T-DM1, w obrębie tych kategorii najczęściej stwierdzano nudności (41,2%), zmęczenie (36,9%) oraz trombocytopenię (30,6%), natomiast w grupie kontrolnej najczęściej stwierdzano biegunkę (79,7%), nudności (46,1%) oraz wymioty (30,7%).

W grupie T-DM1 odnotowano 4 (0,8%) zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi (w wyniku encefalopatii metabolicznej, sepsy neutropenicznej, zapalenia płuc i ostrej białaczki szpikowej), a w grupie lapatynib + kapecytabina takich zgonów było 5 (1,0%) (w wyniku choroby wieńcowej, śpiączki, wodogłowa, zespołu ostrej niewydolności oddechowej oraz niewydolności wielonarządowej). Spośród nich za związane z leczeniem uznano 3 (0,6%) zgony w grupie T-DM1 i 2 (0,4%) zgony w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących zgonem, jak i zgonów związanych z leczeniem.

### Trastuzumab emtanzyna vs wybór lekarza, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i lapatynibem

Zgodnie z wynikami badania TH3RESA nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania T-DM1 z wyborem lekarza w zakresie (dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Zdarzeń niepożądanych ogółem;
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych
- zdarzeń niepożądanych w  $\geq 3$  stopniu nasilenia

W grupie T-DM1 odnotowano 9 zgonów (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych. Wśród przyczyn zgonów w grupie T-DM1 wymieniono encefalopatię wątrobową, krwotok podpajęczynówkowy, zapalenie płuc (pneumonitis i pneumonia), posocznicę (dwa przypadki), zakażenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc i zgon z nieznanego powodu. W grupie TPC wystąpiły trzy zgony (1,6%) związane z zdarzeniami niepożądanymi, do których doszło w następstwie niekardiogennej obrzęku płuc, bakteriemii Clostridium oraz zatoru płucnego. Różnice pomiędzy grupami T-DM1 i TPC w częstości zdarzeń niepożądanych w 5. stopniu nasilenia, jak również w częstości zgonów związanych z leczeniem nie były istotne statystycznie.

Trzy zgony, do których doszło w grupie T-DM1 w okresie leczenia uznano za związane z leczeniem T-DM1: z powodu encefalopatii wątrobowej, krwotoku podpajęczynówkowego i zapalenia płuc (pneumonitis). Dodatkowo jeden pacjent, który w trakcie badania przeszedł z grupy TPC do T-DM1



zmarł z powodu krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego, co uznano za związane z zastosowanym leczeniem T-DM1 (po okresie zaplanowanego leczenia). W grupie pacjentek otrzymujących leczenie zgodnie z wyborem lekarza, jeden zgon został uznano za związany z leczeniem gemcytabiną (z powodu niekardiogennego obrzęku płuc).

#### Badania bez randomizacji

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych, ale w większości przypadków nie były one ciężkie – takie zdarzenia niepożądane przedstawiono w próbie Gupta 2013 i wystąpiły one u około 8% chorych. Częstość przerywania leczenia spowodowana zdarzeniami niepożądanymi wynosiła od około 4% do 7% w analizowanych badaniach, natomiast u około 5% do 16% chorych konieczne było zmniejszenie podawanej dawki leku. Przypadki zgonu były rzadkie i wystąpiły u około 3% badanych osób. W badaniu Krop 2012 podano przyczyny zgonów: u 1 zgon nastąpił z powodu zapalenia płuc, u kolejnego w wyniku choroby śródmiąższowej płuc, natomiast u trzeciego chorego zgon nastąpił w wyniku upośledzenia czynności wątroby (spowodowanej niealkoholowym stłuszczeniem wątroby i licznymi schorzeniami współistniejącymi, w tym upośledzeniem nerek wywołanych podaniem kontrastu). W badaniu Burris 2011 zaznaczono, że u dwóch spośród trzech zmarłych pacjentów odnotowano progresję choroby tuż przed zgonem, natomiast trzeci zakończył leczenie przed zgonem z powodu pogorszenia objawów przerzutowego raka piersi.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych badaniach było zmęczenie (62%-65% chorych), nudności (około 37%-65% chorych), oraz trombocytopenia (około 35%-38%).

Ogółem w analizowanych badaniach 33% do 53% chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia. Wśród takich zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wzrost aktywności AST (3%-10%), trombocytopenię (u około 8%-9% chorych), hipokaliemię (do około 9%) oraz zmęczenie (około 4,5%).

#### *Skuteczność praktyczna*

Do oceny efektywności praktycznej trastuzumabu emtanzyny włączono 6 badań:

- 5 prób retrospektywnych, przeprowadzonych na podstawie rejestrów medycznych (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017 i Vici 2017)
- 1 badanie prospektywne Yardley 2015.

W trzech badaniach analizę tę przeprowadzono w konkretnych populacjach – w próbie Dzimitrowicz 2016 u pacjentów po wcześniejszej terapii pertuzumabem i trastuzumabem (a także lapatynibem w 23%), w Yardley 2015 po chemioterapii oraz co najmniej dwóch liniach terapii anty-HER2 choroby zaawansowanej (w tym trastuzumabie i lapatynibie), a w badaniu Jacot 2016 u chorych z przerzutami do mózgu. Dane na temat chorych z takimi przerzutami przedstawiono również w próbach Dzimitrowicz 2016 (28% pacjentów), Fabi 2017 (29%), Okines 2017 (29%) i Vici 2017 (24,4%). Z kolei informacje o chorych stosujących wcześniej pertuzumab wyróżniono także w badaniach Okines 2017 (14,5% pacjentów) i Vici 2017 (18,8%), a o poprzedniej terapii z udziałem lapatynibu w próbach Fabi 2017 i Okines 2017 (blisko połowa włączonych pacjentów). Łącznie w badaniach oceniających skuteczność praktyczną trastuzumabu emtanzyny uwzględniono 944 chorych.

Publikacje uwzględnione w ramach analizy skuteczności praktycznej potwierdzają wnioski płynące z analizy skuteczności klinicznej.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w obu badaniach RCT dopuszczono możliwość zmiany leczenia w grupie kontrolnej na T-DM1 (cross-over), co potencjalnie może zaburzać wyniki oceny całkowitego przeżycia; analiza wrażliwości przeprowadzona w badaniu TH3RESA wykazała jednak, że ewentualny wpływ

cross-over na wynik oceny OS w tym badaniu był konserwatywny (HR = 0,68 w analizie głównej vs HR = 0,58 w analizie wrażliwości, korygującej wpływ cross-over), podobne obserwacje poczyniono w próbie EMILIA (HR = 0,75 w analizie głównej vs HR = 0,69 w analizie wrażliwości, korygującej wpływ cross-over);

- ocena wyników zorientowanych na pacjenta (PROs/jakość życia) w RCT TH3RESA nie została opublikowana w żadnym z pełnotekstowych artykułów, a wyłącznie w doniesieniu konferencyjnym;
- leczenie systemowe z wyboru lekarza, stanowiące komparator w badaniu TH3RESA, może nie odzwierciedlać w pełni polskiej praktyki klinicznej, ponieważ znaczna część pacjentek w grupie TPC (80%), uprzednio leczonych zarówno trastuzumabem jak i lapatynibem, została poddana ponownemu leczeniu z udziałem trastuzumabu, natomiast obecnie w Polsce trastuzumab nie jest refundowany u chorych, które już otrzymały leczenie lapatynibem (zgodnie z obowiązującym programem lekowym trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka przerzutowego stosowany jest w pierwszej linii terapii anty-HER2, a lapatynib z kapecytabiną – w drugiej, po progresji na trastuzumabie); niemniej wykonano analizy w podgrupach, które wykazały, że leczenie trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do terapii systemowej bez udziału trastuzumabu również związane jest z istotnym wydłużeniem OS i PFS, a uzyskane efekty są nawet większe, niż względem terapii z udziałem trastuzumabu (odpowiednio HR dla OS równy 0,43 vs 0,76; HR dla PFS równy 0,43 vs 0,56);
- w celu obliczenia zdarzeń krwotocznych w stopniu 1-2. zsumowano poszczególne zdarzenia, a więc u pojedynczego pacjenta mogły wystąpić różne zdarzenia krwotoczne, co mogło prowadzić do przeszacowania liczby chorych ze zdarzeniami krwotocznymi;
- odnalezione badania kliniczne bez randomizacji II fazy skupiały się głównie na ocenie bezpieczeństwa i farmakokinetyki, więc ocena skuteczności klinicznej została w nich potraktowana marginalnie i sprowadzała się do oceny PFS oraz odpowiedzi na leczenie;
- populacja uwzględniona w opisywanych badaniach bez grupy kontrolnej odbiegała nieco od tej przedstawionej w badaniu EMILIA, gdyż chorzy w nich uczestniczący mogli otrzymywać wcześniej leczenie lapatynibem lub kapecytabiną, i większość takie leczenie otrzymała – w próbie EMILIA takie leczenie było kryterium wykluczającym, ale dzięki temu odzwierciedla się szeroką i pełną populację, która może otrzymywać T-DM1 na różnych etapach leczenia;
- tylko w dwóch próbach (Jacot 2016 i Yardley 2015) z 6 badań włączonych do analizy efektywności praktycznej T-DM1 podano szczegółowe informacje o dawkowaniu leku – dla pozostałych uwzględnionych prób przyjęto, że trastuzumab emtanzynę stosowano zgodnie z rutynową praktyką kliniczną;
- w odniesieniu do pozostałych badań efektywności praktycznej w próbie Dzimitrowicz 2016 przedstawiono inne punkty końcowe (odpowiedź nowotworu, przedłużony czas na terapii oraz korzyść kliniczną) – dlatego też wyniki tego badania przedstawiono oddzielnie, należy jednak zaznaczyć, że autorzy próby wskazali, że przeprowadzona przez nich ocena czasu stosowania terapii można w przybliżeniu odnieść do wyników opisujących PFS lub czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii; ponadto w próbie tej przedstawiono jeszcze odsetek chorych z tzw. jakąkolwiek korzyścią (AB, z ang. any benefit), jednak z uwagi na brak szczegółowej definicji tego punktu końcowego tych rezultatów nie przedstawiono w niniejszej analizie;
- W dokumencie ERG (ang. Evidence Review Group) NICE 2014 przedstawiono informację, iż oba RCT były badaniami bez zaślepienia lecz charakteryzowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Ponadto grupa ERG stwierdziła, że brak zaślepienia prawdopodobnie nie wpłynął na ocenę punktu końcowego OS, ale mógł mieć wpływ na wyniki uzyskane w zakresie oceny jakości życia.
- Tylko w jednym z dwóch badań RCT włączonych do analizy klinicznej ocenę przeżycia bez progresji choroby przeprowadzono przez niezależną zaślepioną komisję z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych (badanie EMILIA). Takiej oceny nie przeprowadzono dla

pozostałych pierwszorzędowych punktów końcowych: OS i jakość życia zarówno w badaniu EMILIA jak i TH3RESA.

- W badaniu TH3RESA grupę kontrolną dla T-DM1 stanowił wybór lekarza, w tym chemioterapia, tj. dowolny lek w monoterapii. Natomiast według wytycznych PTOK 2014 decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej.
- część danych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy pochodziła z terapii trzeciej linii lub późniejszej, podczas gdy uzgodniony program lekowy sugeruje zastosowanie T-DM1 również w pierwszej i drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi.
- Zgodnie z CHPL Tyverb lapatynib jest stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną m.in. u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, które musi zawierać antracykliny i taksany oraz po leczeniu trastuzumabem. Natomiast w przypadku stosowania T-DM1 nie jest wymagane wcześniejsze leczenie antracyklinami. Różnica ta znalazła odzwierciedlenie w Rekomendacji IQWiG 2014, w której wskazano, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona u pacjentów bez uprzedniej terapii antracyklinami;
- W aktualnych rekomendacjach klinicznych (ESMO 2018, NCCN 2018 oraz ASCO 2018), terapia pertuzumab + trastuzumab + taksan jest wymieniana jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi. Jednocześnie obecnie nie ma wystarczających danych (tj. najwyższej jakości) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DM1 po uprzedniej terapii z udziałem pertuzumabu. Zastosowanie pertuzumabu przed leczeniem T-DM1 może mieć wpływ na efektywność kliniczną T-DM1. Jednocześnie należy zaznaczyć, że na dzień rozpoczęcia projektowania badania EMILIA i TH3RESA pertuzumab nie został jeszcze zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

## 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 139 953 zł (3 x 46 651 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.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 15-letnim horyzoncie czasowym, który dla pacjentów, w przypadku ocenianego wskazania, odpowiada horyzontowi dożywotniemu. Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty interwencji: leczenie anty-HER2 (trastuzumab emtanzyna, lapatynib + kapecytabina); chemioterapia
- koszty podania / przepisania leków;
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- koszty po wystąpieniu progresji choroby (dalsze aktywne leczenie, opieka paliatywna i hospicyjna).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR wynosi:

- dla porównania T-DM1 vs Lap+KAP:
  - bez uwzględnienia RSS – 579 059 PLN/QALY
  - z uwzględnieniem RSS – [REDACTED]
- dla porównania T-DM1 vs CTH:
  - bez uwzględnienia RSS – 232 573 PLN/QALY
  - z uwzględnieniem RSS – [REDACTED]

Uwzględniając powyższe wartości ICUR ceny progowe wynoszą:

- dla porównania T-DM1 vs Lap+KAP:
  - Kadcyła 100 mg [REDACTED];
  - Kadcyła 160 mg [REDACTED];
- dla porównania T-DM1 vs CTH:
  - Kadcyła 100 mg [REDACTED];
  - Kadcyła 160 mg [REDACTED].

#### T-DM1 vs Lap+Kap

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości [REDACTED]

Analiza probabilistyczna wskazuje, że w wypadku 100 % wyników analizy probabilistycznej T-DM1 jest technologią droższą i skuteczniejszą od terapii skojarzonej Lap + Kap, zarówno dla scenariusza z zastosowaniem jak i bez zastosowania wnioskowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy progu opłacalności aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi [REDACTED]

### T-DM1 vs CTH

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości

Analiza probabilistyczna wskazuje, że w wypadku 100 % wyników analizy probabilistycznej trastuzumab emtanzyna jest technologią droższą i skuteczniejszą od chemioterapii z wyboru lekarza, zarówno dla scenariusza z zastosowaniem jak i bez zastosowania wnioskowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy progu opłacalności aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi 3 % w scenariuszu bez uwzględnienia zaproponowanego RSS.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W związku z faktem, iż czas wolny od progresji i przeżycie całkowite nie zostały w pełni uchwycone w ramach badań, konieczna była ekstrapolacja uzyskanych wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy z badań, co wiąże się z niepewnością przyjętych wartości.
- Wątpliwości budzą wyniki zdrowotne dla chemioterapii z wyboru lekarza określone na podstawie badania TH3RERA dla podgrupy pacjentów leczonych CTH niezawierającej trastuzumabu. Wyniki te dotyczą małej grupy pacjentów 49 (25%) z ramienia komparatora badania TH3RESA. W badaniu była możliwość zastosowania wyłącznie chemioterapii w monoterapii, tymczasem według wytycznych PTOK 2014 decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej chorego. Dodatkowo nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki podgrupy pacjentów z badania TH3RESA stosujących CTH bez udziału trastuzumabu, których wyniki zdrowotne wykorzystano w analizie ekonomicznej. Nie jest wiadomo, czy charakterystyka tych pacjentów była spójna z całkowitą populacją włączoną do badania. Istnieje niepewność, czy zastosowane leczenie (tj. chemioterapia) wynikało ze stanu klinicznego pacjenta, stosowanych uprzednio terapii, czy może od dostępności schematów leczenia dostępnych w danym ośrodku badawczym. Także nie jest jasny wpływ cross-over na wyniki zdrowotne tej podgrupy pacjentów.
- Nie wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł, w analizach wykorzystano dane pochodzące z nieopublikowanego raportu CSR TH3RESA oraz dane NFZ dostarczone na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Koziarkiewiczem.

**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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku*

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, dlatego też nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 4 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców za oceniane technologie medyczne, nie przeprowadzono oddzielnej analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń i pacjenta.

Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi:

- 481 pacjentów w 1 roku;
- 491 pacjentów w 2 roku;
- 501 pacjentów w 3 roku;
- 511 pacjentów w 4 roku.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie ponoszone w związku z leczeniem zaawansowanego raka piersi:

- koszty interwencji: leczenie anty-HER2 (trastuzumab emtanzyna, lapatynib + kapecytabina); chemioterapia;
- koszty podania / przepisania leków;
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków o:

- bez uwzględnienia RSS
  - 18 437 092 PLN w 1 roku;
  - 40 579 819 PLN w 2 roku;
  - 55 969 417 PLN w 3 roku;

- 69 980 447 PLN w 4 roku;
- z uwzględnieniem RSS



#### Ograniczenia

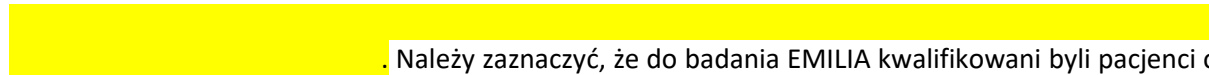
Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- udziały produktu Kadcyła prognozowano w oparciu o dane rynkowe z krajów europejskich, przy czym obecność trastuzumabu emtanzyny na rynku była względnie krótka (zakres 1-15 mies., mediana 12 miesięcy). Ekstrapolacja udziałów na horyzont kilkuletni jest zatem obciążona niepewnością.
- liczebność populacji pacjentów z progresją po terapii lapatynibem (3+ linia leczenia mBC) w drugim roku i kolejnych latach może być zależna od przyszłego poziomu zastępowania terapii Lap+Kap przez trastuzumab emtanzynę. W związku z powyższym założenie analizy podstawowej, że liczebność tej subpopulacji nie będzie zmniejszać się w kolejnych latach jest obciążone niepewnością i najprawdopodobniej konserwatywne.
- przepływ pacjentów w czasie modelowano z uwzględnieniem stopniowego włączania pacjentów do leczenia rozkładu czasu leczenia poszczególnych pacjentów (wyznaczonego przebiegiem krzywych TOT z badań *EMILIA* i *TH3RESA*). W pierwszym roku analizy nie uwzględniano pacjentów rozpoczynających leczenie w latach wcześniejszych, wydatki w scenariuszu istniejącym rosną w kolejnych latach szybciej niż wynikałoby to ze wzrostu epidemiologii, co utrudnia interpretację całkowitych kosztów w tym scenariuszu. Ponadto, w przypadku gdy średni czas leczenia (wyznaczony krzywą pozostawiania na leczeniu z badania RCT) jest dłuższy niż w warunkach rzeczywistej praktyki, wydatki płatnika w dłuższym horyzoncie mogą być przeszacowane w obu scenariuszach.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



#### Uwagi do programu lekowego

 . Należy zaznaczyć, że do badania *EMILIA* kwalifikowani byli pacjenci o stanie sprawności 0-1 wg ECOG, natomiast do badania *TH3RESA* kwalifikowani byli pacjenci o stanie sprawności 0-2 wg ECOG, przy czym 2 stopień sprawności charakteryzował 8% i 5% pacjentów przypisanych początkowo odpowiednio do grupy leczenia z wyboru lekarza i leczenia za pomocą T-DM1.

#### 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.*

Proponowany w ramach analizy racjonalizacyjnej mechanizm polega na: działaniach prowadzących do wzrostu sprzedaży najtańszych refundowanych preparatów, w szczególności tych, których cena detaliczna za DDD jest niższa niż preparatu będącego podstawą limitu w danej grupie limitowej.

Zgodnie z przyjętymi założeniami wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyła) wynikające z realizacji programu leczenia raka piersi za pomocą trastuzumabu emtanzyny o odpowiednio: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN, [ ] mln PLN oraz [ ] mln PLN w kolejnych latach refundacji.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014;
- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018.

Polskie wytyczne PTOK 2014 wskazują kilkanaście schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Według polskich wytycznych po wystąpieniu progresji po wcześniejszym leczeniu taksoidem i trastuzumabem wdrożenie terapii trastuzumabem emtanzyny wydłuża OS i PFS przy niższej toksyczności w porównaniu z lapatynibem z kapecytabiną.

Trzy najnowsze wytyczne (ESMO 2018, NCCN 2018 oraz ASCO 2018) wymieniają T-DM1, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji.

W rekomendacji ESMO 2018 T-DM1 jest zalecaną opcją po niepowodzeniu I linii trastuzumabem wykazano wyższą skuteczność w porównaniu z innymi terapiami anti-HER2 stosowanymi w II linii leczenia (tj. lapatynib i kapecytabina) oraz w dalszych liniach (leczenie systemowe z wyboru lekarza). Według ESMO 2018 stosowanie TDM-1 powinno być preferowane u pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie przynajmniej jednej linii leczenia terapii opartej na trastuzumabie, gdyż w takim wypadku występują korzyści w przeżyciu całkowitym pacjentów. Niemniej jednak brak jest obecnie danych dotyczących stosowania TDM-1 po terapii skojarzonej trastuzumabem i pertuzumabem. Nawrót po leczeniu adjuwantowym lub jakiegokolwiek linii choroby przerzutowej z zastosowaniem anti-HER2 wymaga zastosowania dalszego leczenia anti-HER2 (kontynuacja blokowania szlaku HER2) – wybór zależy od dostępności, wcześniejszego leczenia anti-HER2 oraz okresu bez nawrotu. W przypadku progresji w trakcie terapii opartej na trastuzumabie, u części pacjentów uzasadnione jest stosowanie leczenia skojarzonego trastuzumabem i lapatynibem.

W rekomendacji NCCN 2018 wśród chemioterapii stosowanej w połączeniu z terapią anti-HER2 u pacjentów; HER2+ wymieniono: pertuzumab + trastuzumab + taksan (preferowany) lub T-DM1 lub trastuzumab + chemioterapia lub inne leczenie anti-HER2. W przypadku wystąpienia progresji należy rozważyć następną linię chemioterapii skojarzoną z leczeniem anti-HER2. W przypadku braku klinicznych korzyści po trzech sekwencjach terapii celowanej lub przy wystąpieniu u pacjentki stanu sprawności  $\geq 3$  wg ECOG należy rozważyć zaniechanie terapii cytotoksycznej, przy kontynuacji leczenia wspomagającego.

W rekomendacji ASCO 2018 po terapii pierwszego rzutu ukierunkowanej na HER2, zaleca się stosowanie T-DM1 jako leczenie drugiego rzutu. W przypadku progresji choroby u pacjenta HER2-dodatniego podczas lub po drugiej lub dalszych liniach terapii skierowanych przeciwko HER2, ale pacjent nie otrzymywał T-DM1/pertuzumab, można zalecić T-DM1/pertuzumab. Jeśli zaawansowany



rak piersi u pacjenta HER2-dodatniego rozwijał się podczas lub po drugiej lub dalszych liniach leczenia skierowanych przeciwko HER2, a pacjent otrzymała już pertuzumab i T-DM1, zaleca się trzecią lub dalszą linię leczenia ukierunkowaną na HER2. Opcje obejmują lapatynib i kapecytabinę, a także inne schematy chemioterapii z trastuzumabem, lapatynibem i trastuzumabem lub terapię hormonalną (u pacjentów z chorobą pozytywną względem receptora estrogenu i / lub progesteronu).

Odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017
- Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) 2017
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2014
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2014
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2014
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

W rekomendacjach pozytywnych (HAS 2014, NICE 2017, PHARMAC 2017, SMC 2017) zwraca się głównie uwagę na wpływ trastuzumabu emtanzyny w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu ze schematem lapatynib + kapecytabina. W rekomendacji warunkowo pozytywnej CADTH 2018 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki koszt wnioskowanej technologii (NCPE 2018, PBAC). Należy wskazać, iż po wydaniu negatywnych rekomendacji, w wyniku negocjacji cenowych, trastuzumab emtanzyna jest finansowany w krajach właściwych dla wymienionych powyżej dwóch agencji HTA.

W rekomendacji IQWiG 2014 wskazano na znaczącą dodatkową korzyść wyłącznie w populacji pacjentów z HER2-dodatnim, przerzutowym rakiem piersi, u których wcześniej zastosowano terapię antracyklinami, taksanami i trastuzumabem. Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, iż produkt Kadcyła spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Kadcyła jest aktualnie finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano): Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. W tym w 4 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Chorwacja, Estonia, Portugalia, Rumunia. Zgodnie z przedstawionymi informacjami w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.11.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.420.2018.26.AUO; PLR.4600.421.2018.25.AUO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044; Kadcyła (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady nr 4/2019 z

dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumabum emtansinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumabum emtansinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”
2. Raport nr OT.4331.40.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna