



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

W 2014 r. zarejestrowano w Polsce 17 379 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 51,6/ 100 000) u kobiet, a 5975 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,99/ 100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (~100 zachorowań rocznie).

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 wynoszą: I-95%, II-50%, III- 25%, IV-<5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Kadcyła, 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. Średnio 3,5 cząsteczki DM1 jest sprzężonych z każdą cząsteczką trastuzumabu. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio



w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1 (przede wszystkim lizynę-MCC-DM1).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Rozpatrywano dwa badania RCT (EMILIA i TH3RESA), dwa badania retrospektywne dotyczące skuteczności praktycznej (Fabi 2017, Vici 2017) oraz dwie najbardziej aktualne z odnalezionych metaanaliz (Shen 2016 i MA 2016). W badaniu EMILIA w populacji pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść trastuzumabu emtanzyny (TDM-1) w porównaniu do kapecytabiny z lapatynibem (CAP+LAP) w zakresie długości przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), a także odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie. W analizie końcowej dla okresu obserwacji TDM-1: 41,9 m-cy oraz CAP+LAP: 47,8 m-cy mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,9 m-cy vs 25,9 m-cy (wartości te są zbliżone do wartości otrzymanych w drugiej analizie pośredniej). W drugiej analizie pośredniej mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,6 m-cy vs 6,4 m-ca, natomiast odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie 43,6% vs 30,8%, $p < 0,001$.

Ponadto w badaniu EMILIA oceniano jakość życia pacjentów. W grupie T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora zaobserwowano dłuższy czas do wystąpienia pogorszenia symptomów choroby ($p = 0,0121$), natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których nastąpiła klinicznie istotna poprawa względem stanu wyjściowego.

W badaniu TH3RESA w populacji pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogółem wyniosła odpowiednio: 22,7 miesięcy (95% CI: 19,4; 27,5) w grupie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) oraz 15,8 miesiąca (95% CI: 13,9; 18,7) w grupie komparatora (indywidualnie dobrany przez lekarza schemat terapii) (HR=0,69; 95% CI: 0,55; 0,86), co wskazuje na istotną statystycznie przewagę T-DM1 nad komparatorem. Dla przeżycia wolnego od progresji również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść T-DM1 względem komparatora (Me=6,2 m-ce vs Me=3,3 m-ce, HR(95%CI)=0,52 (0,42; 0,65)).

Wyniki odnalezionych retrospektywnych badań dotyczących skuteczności praktycznej Fabi 2017, Vici 2017 potwierdzają wyniki badań dotyczących skuteczności klinicznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Kadcyła, stosowany w monoterapii, jest wskazany 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.

Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Pacjenci powinni być leczeni do czasu progresji nowotworu lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności. Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym wlewie, gdyż może wystąpić gorączka, dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania.

Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki trastuzumabu emtanzyny można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu.

Szybkość wlewu trastuzumabu emtanzyny należy zmniejszyć lub przerwać go, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z infuzją. W przypadku zagrażających życiu reakcji na wlew należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną.

W dniu 15 listopada 2013r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Kadcyła do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej.

W badaniu EMILIA wśród pacjentów stosujących trastuzumab emtanzyny zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wystąpiły u <1% pacjentów (n=3), podobnie u pacjentów stosujących kapecytabinę z lapatynibem <1% (n=2). Zgony ogółem wystąpiły u 61% pacjentów z grupy TDM-1 i u 67% pacjentów z grupy komparatora. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów włączonych do badania, z tym że zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 wystąpiły u 40,8% pacjentów, w grupie komparatora u 57%.

Wśród najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia (14% vs <1%), zwiększona aktywność AST (4% vs 1%), anemia (4% vs 2%), natomiast niższy

odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka (2% vs 22%) i wymioty (5% vs 1%). Brak informacji odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. W badaniu TH3RESA analiza bezpieczeństwa wykazała, iż wśród pacjentów stosujących trastuzumab emtansyny zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły u 2% pacjentów (n=9) oraz u 2% w grupie komparatora (n=3). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia raportowane w badaniu TH3RESA wystąpiły u 40% pacjentów w grupie T-DM1 oraz u 47% w grupie komparatora.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA, na etapie rejestracji, uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kadcyła przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. CHMP uznał, że u pacjentów leczonych produktem Kadcyła wystąpiła istotna poprawa w odniesieniu do czasu przeżycia w porównaniu do standardowego leczenia. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku Kadcyła ogólne działania niepożądane uznano za dopuszczalne, a ogólny profil bezpieczeństwa za korzystny w porównaniu z innymi obecnie dostępnymi lekami.

Konkurencyjność cenowa

Lek Kadcyła jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną trastuzumab emtansine. Kwartalny koszt brutto trastuzumabu emtansyny wynosi ██████████ zł. Koszt leczenia alternatywnego z perspektywy NFZ to 25 899,54 zł za kwartał dla LAP+CAP oraz od 700,71 zł do 9 091,82 zł dla CTH.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- Kadcyła 100 mg: ██████████ zł (6 fiolek) / 3 cykle leczenia (9 tygodni)
- Kadcyła 160 mg: ██████████ zł (3 fiołki) / 3 cykle leczenia (9 tygodni)

Łączny koszt wnioskowanej terapii: ██████████ zł.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia trastuzumabem emtanzyną pacjentów z grupy docelowej może wynieść:

- koszt jednego cyklu: ██████████ zł (cena z VAT)
- koszt trzech cykli (liczba cykli określona w zleceniu MZ): ██████████ zł (cena z VAT)
- koszt 3-miesięcznej terapii: ██████████ zł (dawkowanie zgodne z ChPL);
- koszt rocznej terapii: ██████████ zł (dawkowanie zgodne z ChPL).

Na podstawie danych NFZ populacja docelowa (zgodna z wnioskowaną) mogłaby liczyć 73 pacjentów/rok.

Przy założeniu, że każdy z 73 pacjentów z grupy docelowej będzie leczony 3 cyklami (informacja pochodząca ze zlecenia Ministra Zdrowia), potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie ██████ zł.

Przy założeniu, że każdy z 73 pacjentów z grupy docelowej będzie leczony przez 3 miesiące (koszt 3-miesięcznej terapii), potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie ██████ zł (dawkowanie zgodne z ChPL). Natomiast koszt rocznej terapii 73 pacjentów z grupy docelowej dla płatnika wyniesie ██████ zł (dawkowanie zgodne z ChPL).

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W oparciu o zapisy programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, wytyczne postępowania klinicznego oraz stanowisko eksperta klinicznego (prof. P. Wysockiego) za aktywne komparatory należy uznać lapatynib stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną, a także „chemioterapię – różnorodne schematy – zarówno monoterapię jak i schematy skojarzone dostosowane do sytuacji”.

Wytyczne kliniczne ESO-ESMO 2017 i NCCN 2017.3 wskazują na brak optymalnej sekwencji w leczeniu anty-HER2, stąd potencjalną technologią alternatywnych dla TDM-1 może być także lapatynib stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną (odnalezione wytyczne przytaczają wyniki porównania ocenianej interwencji z tym komparatorem).

Decyzja o podjęciu leczenia powinna być zindywidualizowana i z wzięciem pod uwagę różnych profili toksyczności, wcześniejszej ekspozycji na lek, preferencji pacjenta, dostępności leczenia w danym kraju.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, jako pozytywna i dopuszczona decyzją Komisji Europejskiej 15 listopada 2013r. na terenie całej Unii Europejskiej.

Zgodnie z Europejskim Publicznym Sprawozdaniem Oceniającym (EPAR) wykazano, że lek Kadcyła znacząco opóźnia postęp choroby i przedłuża życie u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2 oraz u pacjentów wcześniej leczonych trastuzumabem i taksanem. W jednym badaniu głównym z udziałem 991 takich pacjentów osoby otrzymujące lek Kadcyła żyły średnio 9,6 miesiąca bez nasilenia się objawów choroby, w porównaniu z okresem 6,4 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących dwa inne leki przeciwnowotworowe: kapecytabinę i lapatanib. Czas przeżycia pacjentów leczonych produktem Kadcyła wynosił 31 miesięcy, w porównaniu z 25 miesiącami w przypadku pacjentów leczonych kapecytabiną i lapatanibem.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.10.2017 „Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 24 listopada 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration Limited