

Opinia nr 15/2017

z dnia 1 grudnia 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie kliniczne (TH3RESA), porównujące trastuzumab emtasine (T-DM1) z dobranymi przez lekarza schematami terapii przy dawkowaniu zgodnym z lokalną praktyką kliniczną. Do badania włączono 602 pacjentów u których udokumentowana progresja choroby po co najmniej dwóch liniach leczenia (mediana wynosiła 4) zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem terapii antyHER2.

Zgodnie z wynikami badania TH3RESA stosowanie T-DM1 w porównaniu z komparatorem wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem zarówno przeżycia całkowitego (w populacji ogólnej 22,7 msc vs 15,8) jak i przeżycia wolnego od progresji (w populacji ogólnej 6,2 msc vs 3,3 msc).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zgodnie z wynikami badania TH3RESA zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia wystąpiły u 40% pacjentów w grupie T-DM1 oraz u 47% w grupie komparatora. Wśród zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy

komparatora rzadziej występowały: biegunka (1% vs 4%), neutropenia (3% vs 16%), neutropenia z gorączką (<1% vs 4%), natomiast trombocytopenia występowała częściej w grupie T-DM1 (6% vs 3%).

Powyższe wyniki mogą wskazywać na akceptowalny profil bezpieczeństwa w stosunku do korzyści, które może uzyskać pacjent przyjmując omawiany lek. Podobnego zdania był Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA, który na etapie rejestracji, uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kadcyła przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej.

Wytyczne European Society for Medical Oncology 2017 wskazują, że 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.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący 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%.

Według opinii eksperta klinicznego do skutków następstw choroby lub stanu zdrowia w przypadku ocenianego wskazania należy zaliczyć: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu to zarówno monoterapia jak i schematy skojarzone dostosowane do sytuacji klinicznej, objawów, dynamiki choroby oraz leczenie objawowe. Wytyczne kliniczne wskazują następujące terapie:

- monoterapie:
 - doksorubicyna (DOX);
 - paklitaksel (PXL);
 - docetaksel (DXL);
 - kapecytabina (CAP);

- winorelbina (VRB);
- schematy:
 - AC – DOX + cyklofosfamid (CTX);
 - EC – epirubicyna (EPI) + CTX;
 - FAC – fluorouracyl (FU) + DOX + CTX;
 - FEC – FU + EPI + CTX;
 - CMF – CTX + metotreksat (MTX);
 - AT – DOX + DXL;
 - AP – DOX + PXL;
 - NA – VRB + DOX;
 - NF – VRB + FU/CAP;
 - DC – DXL + CAP;
 - PG – PXL + gemcytabina (GEM).

Wytyczne kliniczne ESO-ESMO 2017 i NCCN 2017.3 wskazują na brak optymalnej sekwencji w leczeniu anty HER2, stąd potencjalną technologią alternatywnych dla trastuzumabu emtanzyny może być także lapatynib (LAP) stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną. Lapatynib finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie Raka Piersi (ICD-10 C 50)”, natomiast kapecytabina w ramach chemioterapii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1), jest koniugatem:

- Trastuzumabu – leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2;
- Emtanzyny – kompleks MCC-DM1:
 - DM1 – łącząc się z tubuliną hamuje jej polimeryzację, powodując zatrzymanie komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórek na drodze apoptozy;
 - MCC – łącznik ograniczający ogólnoustrojowe uwalnianie DM1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kadcyła, stosowana w monoterapii, 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.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach oceny efektywności omawianej technologii odnaleziono:

- dwa randomizowane badania (RCT – ang. *randomized controlled trial*):

- EMILIA – niezaślepienie badanie porównujące T-DM1 z LAP+CAP, przeprowadzone u 991 pacjentów, u których liczba stosowanych wcześniej schematów leczenia zaawansowanego raka piersi wynosiła
 - 0 lub 1 – 61% pacjentów,
 - powyżej 1 – 39% pacjentów
- TH3RESA – badanie porównujące T-DM1 z dobranymi przez lekarza schematami terapii przy dawkowaniu zgodnym z lokalną praktyką kliniczną, przeprowadzone u 602 pacjentów. Mediana stosowanych wcześniej schematów leczenia zaawansowanego raka piersi wynosiła 4. Okres obserwacji wynosił 40 miesięcy
- dwa badania retrospektywne dotyczące skuteczności praktycznej:
 - Fabi 2017 – do badania włączono 303 pacjentki z przerzutowym rakiem piersi HER2+, leczone T-DM1 w latach 2012-2016. Około połowa pacjentek (49%) otrzymała uprzednio terapie hormonalne, większość z nich poddano chemioterapii opartej na antracyklinie (96%) lub taksanach (98%);
 - Vici 2017 – do badania włączono 250 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi HER2+, leczonych T-DM1 w latach 2013-2016. Średni czas obserwacji wynosił 15 miesięcy (95% CI: 13; 16), natomiast mediana czasu trwania leczenia T-DM1 cztery miesiące (zakres: 1-29). U większości z leczonych trastuzumab emtansine był zastosowany w drugiej (40%) lub trzeciej i dalszej linii leczenia (55%);

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi punktami końcowymi:

- OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji;
- ORR – ang. *objective response ratio* – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- DCR – ang. *disease control rate* – wskaźnik kontroli choroby;
- CR – ang. *complete response* – odpowiedź całkowita;
- PR – ang. *partial response* – odpowiedź częściowa;
- SD – ang. *stable disease* – stabilizacja choroby;
- CB – ang. *clinical benefit* – korzyść kliniczna.

Dodatkowo w celu oceny efektywności użyto następujących parametrów:

- HR – ang. *hazard ratio* – iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk* – ryzyko względne;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyk.

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów u których wykorzystano wszystkie dostępne, refundowane metody leczenia, natomiast w badaniu EMILIA większość pacjentów nie otrzymała wcześniej żadnej terapii lub otrzymała jedną. Badanie TH3RESA znacznie lepiej odpowiadało wnioskowanemu wskazaniu gdzie mediana stosowanych wcześniej schematów leczenia zaawansowanego raka piersi wynosiła 4. Dlatego też poniżej przedstawiono wyniki dla TH3RESA.

Dodatkowo odnaleziono również przeglądy systematyczne z metaanalizami (dwa najaktualniejsze to Shen 2016 i MA 2016). Do którego włączono badania przedstawione powyżej. Jednakże poniżej nie przedstawiono ich wyników z tego samego powodu dla którego nie zrobiono tego w przypadku badania EMILIA. Mianowicie w ramach metaanalizy uwzględniono badania w których pacjenci otrzymali

omawiany lek w 1 lub 2 linii co jest niezgodne z wnioskowanym wskazaniem gdzie pacjenci muszą wykorzystać wszystkie refundowane technologie medyczne.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania TH3RESA stosowanie T-DM1 w porównaniu z komparatorem wiązało się z istotnymi statystycznie różnicami w zakresie następujących punktów końcowych:

- wydłużeniem OS w populacjach (miesiące):
 - ogółem – 22,7 (95% CI: 19,4; 27,5) vs 15,8 (95% CI: 13,9; 18,7) – a HR=0,69 (95% CI: 0,55; 0,86);
 - powyżej 3 linii leczenia – 21,6 (95% CI: 18,1; 27,0) vs 15,5 (95% CI: 12,6; 21,1) – a HR=0,65 (95% CI: 0,50; 0,86);
 - stosowanie chemioterapii z leczeniem antyHER2 w ramieniu komparatora – 22,7 (95% CI: 19,4; 27,5) vs 17,1 (95% CI: 14,9; 22,5) – a HR=0,75 (95% CI: 0,59; 0,95);
 - jednoskładnikowa chemioterapia – 22,7 (95% CI: 19,4; 27,5) vs 11,5 (95% CI: 7,4; 15,8) – a HR=0,44 (95% CI: 0,28; 0,68);
- wydłużeniem PFS w populacjach:
 - ogółem – 6,2 vs 3,3 – a HR=0,52 (95% CI: 0,42; 0,65);
 - ≤3 linii leczenia – 6,9 vs 3,3 – a HR=0,48 (95% CI: 0,32; 0,70);
 - powyżej 3 linii leczenia – 5,8 vs 3,4 – a HR=0,55 (95% CI: 0,42; 0,72);

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla OS w populacji pacjentów ≤3 linii leczenia.

Skuteczność praktyczna

W badaniu Fabi 2017 odsetek pacjentek, u których wystąpiła ORR, wynosił 36,2% (102/282). Po podaniu T-DM1, jako leczenie drugiego rzutu, wskaźnik ORR wzrósł do 44,5%, spadł natomiast do wartości 24,2% (23/95) w przypadku leczenia późniejszego niż trzecia linia. Wskaźnik DCR przy zastosowaniu leczenia T-DM1, po terapii z użyciem lapatynibu, jako druga, trzecia i czwarta linia leczenia, wynosił odpowiednio 100%, 63% i 77%.

Średni czas PFS w badanej populacji wynosił 7,0 miesięcy, osiągnął wartość 9,0 miesięcy, gdy T-DM1 podawano jako leczenie drugiego rzutu oraz wartość 12,0 miesięcy w przypadku zastosowania T-DM1 w trzeciej linii leczenia.

W badaniu Vici 2017 spośród 245 poddanych ocenie pacjentek:

- 14 (5,7%) uzyskało CR;
- 95 (38,8%) uzyskało PR;
- 59 (24,1%) uzyskało SD;
- 145 (59,2%) uzyskało CB.

W populacji ogólnej pacjentek włączonych do badania, mediana PFS wyniosła 6 miesięcy (95% CI, 5-7), natomiast mediana OS 20 miesięcy (95% CI: 14; 26). Ponadto w przypadku zastosowania terapii T-DM1 u pacjentów uprzednio leczonych pertuzumabem mediana PFS oraz mediana OS wynosiły odpowiednio: 4 (95% CI: 2; 7) i 17 miesięcy (95% CI: 11; 22). Z kolei u pacjentów uprzednio nieleczonych pertuzumabem mediana PFS wyniosła 6 miesięcy (95% CI: 5; 7), a mediana OS 22 miesiące (95% CI: 14; 29). Różnice te nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania TH3RESA wśród pacjentów stosujących trastuzumab emtanzyny 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. Wśród zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora rzadziej występowały: biegunka (1% vs 4%), neutropenia (3% vs 16%), neutropenia z gorączką (<1% vs 4%), natomiast trombocytopenia występowała częściej w grupie T-DM1 (6% vs 3%). W badaniu raportowano również najczęstsze zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w grupie T-DM1: trombocytopenia (4%), podwyższony poziom bilirubiny we krwi (2%), guzowaty przerost regeneracyjny (1%), neutropenia (1%), posocznica (1%), oraz w grupie komparatora: biegunka, reakcje związane z wlewem, zwiększona aminotransferaza asparaginianowa, wysypka (odpowiednio w każdym 1%). Nie przedstawiono informacji odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

W badaniach odnoszących się do skuteczności praktycznej wyniki odnośnie bezpieczeństwa przedstawiały się w następujący sposób:

- Fabi 2017 – u wszystkich pacjentek leczonych T-DM1 oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE – ang. *adverse events*). Do najczęściej występujących AE należały: astenia (100/303, 33%), małopłytkowość (78/303, 25,7%) oraz zwiększona aktywność aminotransferaz (28/303, 9,2%). Większość zdarzeń niepożądanych miała stopień 1 lub 2. Ponadto zaraportowano 19 przypadków zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 (łyśnienie, n=5, trombocytopenia, n=7, neutropenia, n=2, zwiększenie aktywności aminotransferaz, n=5) oraz trzy AE w stopniu 4 (małopłytkowość, neutropenia i zwiększenie aktywności aminotransferaz).
- Vici 2017 – dane dotyczące toksyczności leczenia były tylko częściowo dostępne ze względu na obserwacyjny i retrospektywny charakter badania. W publikacji głównej przedstawiono jedną informację nt. bezpieczeństwa tj. że łagodną i przejściową dysfunkcją serca zaobserwowano u 4 pacjentów (1,6%).

Zgodnie z ChPL do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych należą: zakażenie układu moczowego, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokaliemia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, krwawienia, krwawienie z nosa, kaszel, duszność, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, bóle mięśni, zmęczenie, gorączka, osłabienie, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Jako częste działania niepożądane ($\geq 1/100 < 1/10$) wymienione zostały: neutropenia, leukopenia, nadwrażliwość na produkt leczniczy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci, zespół suchego oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie, dysfunkcja lewej komory, nadciśnienie tętnicze, niestrawność, krwawienie dziąseł, świąd skóry, łyśnienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka, obrzęki obwodowe, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, reakcje związane z wlewem. Natomiast niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) działania niepożądane to: zapalenie płuc (ILD), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, guzowaty przerost regeneracyjny, nadciśnienie wrotne, wynacznienie w miejscu iniekcji.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- do badania TH3RESA włączano nie tylko pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2+, ale także pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi HER2+, zatem populacja w badaniu jest szersza niż populacja, której dotyczy niniejsza ocena.
- W odnalezionych pełnotekstowych publikacjach dotyczących badania TH3RESA nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia chorych.
- W publikacji *Krop 2017* (TH3RESA) wskazano, iż ograniczeniem badania może być niemożność ustalenia liczby pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikowali się do przejścia z grupy stosującej indywidualnie dobrany schemat terapii na trastuzumab emtansyny, co wynika z faktu wprowadzenia poprawki w protokole badania, którą zaimplementowano w różnych okresach czasu (nie jest możliwe uzyskanie danych z tego okresu).

Ocena konkurencyjności cenowej

Lek Kadcyła jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną trastuzumab emtansine. W związku z dawkowaniem trastuzumabu emtansyny na kg m.c. Do poniższych obliczeń wykorzystano średnią masę ciała pacjentki wynoszącą 70 kg (w oparciu o publikację Lu 2014), natomiast w celu oszacowania kosztów komparatorów, które dawkuje się na m² powierzchni ciała, przyjęto wartość 1,78 m². Oszacowania kosztów komparatorów dokonano w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ. Koszty wnioskowanej interwencji przedstawiają się następująco:

- Cena brutto opakowania jednostkowego:
 - 100 mg – ██████████ zł;
 - 160 mg – ██████████ zł;
- kwartalny koszt trastuzumabu emtansyny wynosi:
 - netto – ██████████ zł;
 - brutto – ██████████ zł.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt cyklu przy zastosowaniu komparatorów wyniesie:

- LAP+CAP: 6 173,40 zł/cykl;
- AC: 780,12 zł/cykl;
- EC: 238,36 zł/cykl;
- FAC: 661,91 zł/cykl;
- FEC: 303,67 zł/cykl;
- CMF: 161,08 zł/cykl;
- AT: 1069,62 zł/cykl;
- AP: 992,87 zł/cykl;
- DOX: 728,19-910,23 zł/cykl;
- NA: 1081,84-1203,20 zł/cykl;
- NF: 498,65-892,04 zł/cykl;
- DC: 671,30 zł/cykl;
- PG: 717,49 zł/cykl;

- PXL: 529,44 zł/cykl;
- DXL: 462,79 zł/cykl;
- CAP: 548,71 zł/cykl;
- VRB: 2090,07 zł/cykl.

Natomiast koszt kwartalny wynosi:

- LAP+CAP: 25 899,54 PLN;
- AC: 3 393,50 PLN;
- EC: 1 036,88 PLN;
- FAC: 2 879,31 PLN;
- FEC: 1 320,95 PLN;
- CMF: 700,71 PLN;
- AT: 4 652,83 PLN;
- AP: 4 318,99 PLN;
- DOX: 3 167,61 PLN – 3 959,51 PLN;
- NA: 4 706,00 PLN – 5 233,93 PLN;
- NF: 2 169,11 PLN – 3 880,36 PLN;
- DC: 2 920,17 PLN;
- PG: 3 121,07 PLN;
- PXL: 2 303,06 PLN;
- DXL: 2 013,16 PLN;
- CAP: 2 386,89 PLN;
- VRB: 9 091,82 PLN.

Należy zwrócić uwagę, że dawkowanie ocenianej interwencji związane jest z masą ciała pacjenta, a dawkowanie technologii alternatywnych z masą lub powierzchnią ciała pacjenta. Na potrzeby niniejszego opracowania koszty oszacowano w oparciu o przyjętą średnią masę /powierzchnię ciała pacjentki z rakiem piersi. Sposób dawkowania opisany we wniosku załączonym do pisma zlecającego MZ wskazuje na większą masę pacjentki, której dotyczy wniosek, niż przeciętna masa ciała pacjentki z rakiem piersi przyjęta w niniejszym opracowaniu. Ponadto we wniosku określono całkowity koszt zużytych fiolek leku, podczas gdy w niniejszym opracowaniu ze względu na konieczność porównania kosztu ocenianej interwencji z kosztami kilkunastu substancji czynnych mogących stanowić technologię alternatywną, szacowano koszt faktycznie zużytych mg leków. W związku z tym przeciętny koszt netto 3 cykli leczenia oszacowany w niniejszym opracowaniu, tj. ██████████ zł jest niższy niż koszt 3 cykli podany we wniosku jako łączny koszt wnioskowanej terapii dla pacjentki, której dotyczy wniosek, tj. ██████████ zł.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Analizę wpływu na budżet przedstawiono dla 3 wariantów. Różniły się one przyjętą populacją. Zgodnie z danymi NFZ:

1. liczba pacjentów stosujących LAP+CAP (dane za okres 01-09.2015) – 25;

2. liczba pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie stosowania trastuzumabu:
 - a. pacjenci włączeni do programu (Leczenie raka piersi) w 2014 roku, którzy nie zmarli do końca 2015 roku – 73;
 - b. pacjenci włączeni do programu w 2014 roku – 150.

Biorąc pod uwagę powyższe dane koszt wnioskowanej interwencji wyniesie odpowiednio:

- w ujęciu kwartalnym:

[REDACTED]

- w ujęciu rocznym

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 3 rekomendacje kliniczne, dotyczące ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska, PTOK 2013);
- European Society for Medical Oncology (Europa, ESMO 2017);
- National Comprehensive Cancer Network (USA, NCCN 2017);

Polskie wytyczne PTOK 2013 wskazują kilkanaście schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Spośród wskazanych tam substancji obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C50.9 - nieokreślony nowotwór złośliwy sutka finansowane ze środków publicznych są:

- w ramach chemioterapii (substancje dostępne dla pacjenta bezpłatnie): carboplatinum, cyclophosphamidum, docetaxelum, doxorubicinum, epirubicinum, fluorouracilum, gemcitabinum, paclitaxelum, vinorelbinum;
- w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku): methotrexatum.

Wytyczne kliniczne ESO-ESMO 2017 i NCCN 2017.3 wskazują na brak optymalnej sekwencji w leczeniu anty-HER2, stąd potencjalną technologią alternatywną dla TDM-1 może być także lapatynib stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną (odnalezione wytyczne przytaczają wyniki porównania ocenianej interwencji z tym komparatorem). Lapatynib finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie Raka Piersi (ICD-10 C 50)”, natomiast kapecytabina w ramach chemioterapii.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4989.2017.2.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o

świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.10.2017 Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.