



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna)**  
w ramach programu lekowego:  
**„Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi**  
**(ICD-10 C50)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.40.2018

Data ukończenia: 04.01.2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. 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) 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 Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABC</b>	zaawansowany rak piersi (ang. advanced breast cancer)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AUC</b>	pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BC</b>	rak piersi (ang. breast cancer)
<b>BM</b>	przerzuty do mózgu (ang. brain metastatics)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CB</b>	korzyść kliniczna (ang. clinical benefit)
<b>CBR</b>	częstość odpowiedzi klinicznie istotnej (ang. clinical benefit rate)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. complete reasponse)
<b>CTH</b>	chemioterapia z wyboru lekarza
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAS</b>	skala oceniająca objawy biegunki (ang. diarrhea assessment scale)
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ER</b>	receptor estrogenowy
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HER2</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LABC</b>	Lokalnie/miejscowo zaawansowany rak piersi (ang. Locally Advanced Breast Cancer)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MBC</b>	przerzutowy rak piersi (ang. metastatic breast cancer)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MedDRA</b>	Metoda klasyfikacji zdarzeń niepożądanych, ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCI</b>	Amerykański narodowy instytut raka (z ang. National Cancer Institute)
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NE</b>	nie oceniano (ang. not estimated)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PWB</b>	podskala kwestionariusza FACT-B oceniająca fizyczny dobrostan (ang. Physical Well-Being)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOC</b>	klasyfikacja na podstawie narządów (ang. system organ class)
<b>SPF</b>	brak objawów progresji choroby (ang. symptom progression free)
<b>StD</b>	choroba stabilna (ang. stable diseases)
<b>T-DM1</b>	trastuzumab emtanzyna (ang. trastuzumab emtansine)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TPC</b>	leczenie systemowe wybrane przez lekarza prowadzącego (ang. treatment of physician's choice)
<b>TPP</b>	czas do progresji dolegliwości bólowych (ang. time to pain progression)
<b>TOI-PFB</b>	TOI-PFB (ang. trial outcome index physical/functional/breast) 23-elementowy podzbiór kwestionariusza, podsumowujący fizyczne oraz psychiczne samopoczucie pacjentek chorych na raka piersi. Wyniki TOI-PFB mieszczą się w skali 0-92 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
<b>TR</b>	odpowiedź na leczenie (ang. treatment response)
<b>TSP</b>	czas do progresji objawów (ang. time to symptom progression)
<b>TTF</b>	czas do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure)
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby (ang. time to progression)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UPRL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47
4.3.	Komentarz Agencji .....	49
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	67
5.4.	Komentarz Agencji .....	67
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>69</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	69
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	71
6.1.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	75
6.2.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	76
6.2.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	78
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.2.3.	Obliczenia własne Agencji .....	83
6.3.	Komentarz Agencji .....	83
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>87</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>91</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>92</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>99</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>100</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>101</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>104</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.11.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.420.2018.26.AUO;  
PLR.4600.421.2018.25.AUO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044;
    - Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051;
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Kadcyla 100 mg, 1 fiol. proszku:
  - Kadcyla 160 mg, 1 fiol. proszku:
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

---

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 39B  
02-672 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.11.2018, znak PLR.4600.420.2018.26.AUO; PLR.4600.421.2018.25.AUO (data wpływu do AOTMiT 15.11.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044;
- Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.12.2018 r., znak OT.4331.40.2018.TT.2. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.12.2018 r. pismem z dnia 18.12.2018 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Analiza ekonomiczna dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Aktualizacja analizy ekonomicznej przekazana w ramach uzupełnienia do raportu HTA dla Kadcyla (trastuzumab emtanzyna).

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044</li> <li>Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XC14
<b>Substancja czynna</b>	trastuzumab emtanzyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p>W terapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub</li> <li>u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	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.
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>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. Średnio 3,5 cząsteczki DM1 jest sprzężonych z każdą cząsteczką trastuzumabu.</p> <p>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).</p>

Źródło: ChPL Kadcyla.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	15.11.2013 r., EMA*
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Kadcyla, 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub</li> <li>u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Kadcyla. \*EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla> [dostęp: 14.12.2018 r.].

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kadcyla był przedmiotem oceny AOTMiT. W tabeli poniżej przedstawiono opinię Prezesa AOTMiT i opinię Rady przejrzystości (RP) z 2017 roku (Zlecenie 164/2017 w BIP AOTMiT) nt. stosowania leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyny), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p align="center"><b>Opinia Prezesa AOTMiT nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.</b></p>	<p>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: Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyla (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.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne (TH3RESA), porównujące trastuzumab emtansine (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.</p> <p>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).</p> <p>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 (&lt;1% vs 4%), natomiast trombocytopenia występowała częściej w grupie T-DM1 (6% vs 3%).</p> <p>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 Kadcyla przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej.</p> <p>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.</p>
<p align="center"><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazków 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-&lt;5%. Średni odsetek 5- letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.</p> <p>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. 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).</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>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).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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.</p> <p>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&lt;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 miesiące (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 mce, 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.</p> <p><b>Bezpieczeństwo stosowania</b></p> <p>Produkt leczniczy Kadcyla, 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.</p> <p>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 Kadcyla do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej.</p> <p>W badaniu EMILIA wśród pacjentów stosujących trastuzumab emtanzyny zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wystąpiły u &lt;1% pacjentów (n=3), podobnie u pacjentów stosujących kapecytabinę z lapatynibem &lt;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 &lt;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.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadcyla 100 mg, 1 fiol. proszku: [redacted]</li> <li>• Kadcyla 160 mg, 1 fiol. proszku: [redacted]</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego

Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa - odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<ul style="list-style-type: none"><li>• [redacted]</li><li>• [redacted]</li><li>• [redacted]</li></ul>

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI (ICD-10: C 50)”
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował RSS. [REDACTED]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA: „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Nowotwór złośliwy piersi (**ICD-10: C50**). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

### Epidemiologia

W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgony 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.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała

hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (ang. Gail model). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych.

### Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

### **Rokowanie**

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%.

### Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych (PUO 2014)

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM z 2009 roku. Charakterystyka TNM, łącznie z oceną innych czynników klinicznych, umożliwia określenie rokowania. Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

U chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu czynnikami określającymi ryzyko nawrotu miejscowego są dodatkowo stan marginesu chirurgicznego i obecność komponentu wewnątrzprzewodowego (EIC, extensive intraductal component).

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na CTH i lepszym rokowaniem.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2.

Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie wielu molekularnych czynników – najbardziej obiecująca jest wartość rokownicza i predykcyjna tak zwanych profili molekularnych, oznaczanych przy zastosowaniu różnych technologii. Metody te mogą dostarczyć istotnych informacji uzupełniających wynik badania patomorfologicznego (szczególnie dotyczących celowości zastosowania CTH oprócz HTH u chorych na hormonozależne raki).

Źródło: AWA Ibrance Zlecenie 106/2017 w BIP AOTMiT (PUO 2014, KRN 2017, Szczeklik 2016, Szewczyk 2011, Smaga 2014)

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące) w latach 2014 – 2018 r., według danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 19.10.2018 r. znak: DGL.4450.239.2018.56515.PD przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C50 z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w latach 2014 – 2018\***

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2014	178 352
2015	187 509
2016	194 621
2017	201 068
2018*	166 440

\*Dane za rok 2018 obejmują miesiące: styczeń – czerwiec.

#### Eksperti kliniczni

**Tabela 7. Epidemiologia populacji docelowej wg eksperta klinicznego – Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	
„Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”	w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi	<i>Pacjenci u których nastąpił nawrót w trakcie leczenia TRA lub w ciągu 6 mies. to ok 150</i>	około 100	50 – 60%	KRN 2017 Mapa potrzeb zdrowotnych
	w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi	ok 500	około 300	50 – 60%	KRN 2017 Mapa potrzeb zdrowotnych
	w III linii leczenia zaawansowanego raka piersi	ok 250	około 150	50 – 60%	

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Trip DataBase;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);



- American Society of Clinical Oncology (ASCO);

Wyszukiwanie przeprowadzono 15.12.2018 r. Dokonano aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas opracowania dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) – zlecenie AOTMiT nr 164/2017 w BIP AOTMiT. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2014 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u> Czynnikami, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV, są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych;</li> <li>obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem;</li> <li>ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym;</li> <li>czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu;</li> <li>dynamika rozwoju zmian nowotworowych;</li> <li>rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi i odpowiedź na nie (o ile jest znana);</li> <li>wiek i stan menopauzalny;</li> <li>przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie;</li> <li>stan ogólnej sprawności;</li> <li>preferencje chorej i uwarunkowania psychosocjalne;</li> <li>uwarunkowania farmakoekonomiczne i możliwości finansowania.</li> </ul> <p>(...) Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia. U chorych z cechą ER/PgR+ należy zawsze w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie HTH. Chemioterapię należy zastosować u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z szybką progresją nowotworu i z masywnym zajęciem narządów mięszszowych lub obecnością objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, zwłaszcza zajęciem OUN i lymphangitis carcinomatosa;</li> <li>bez ekspresji ER lub/i PgR;</li> <li>w przypadku nieuzyskania odpowiedzi na uprzednią HTH.</li> </ul> <p>Nie należy stosować jednocześnie CTH i HTH. W przypadku cechy HER2+ wskazane jest kojarzenie CTH (schematy niezawierające antracyklin) lub HTH (anastrozol lub letrozol) z leczeniem anti-HER2 (należy się upewnić co do aktualnych zasad refundacji).</p> <p>Terapia systemowa wymaga stałego monitorowania działań niepożądanych, stanu ogólnej sprawności oraz odpowiedzi na leczenie. Obowiązuje wykonywanie badania morfologii krwi przed każdym cyklem CTH oraz, w wybranych sytuacjach, w okresie przewidywanego nadiru leukocytów i/lub płytek krwi. Badania biochemiczne krwi należy wykonywać co 4–8 tygodni.</p> <p>Odpowiedź należy oceniać co 2–3 miesiące w trakcie HTH i co 2–3 cykle CTH. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych należy konsekwentnie stosować te same metody oceny. W przypadku HTH i leczenia anti-HER2 ogólną zasadą jest prowadzenie terapii do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności, a CTH — w zależności od zastosowanego leku lub schematu oraz tolerancji leczenia — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności.</p> <p>U wielu chorych na uogólnionego raka piersi (np. przerzuty do kości czy OUN) istotną rolę odgrywa paliatywna RTH, a w wybranych sytuacjach — paliatywne leczenie chirurgiczne.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Nie można wskazać optymalnego schematu CTH u chorych na zaawansowanego raka piersi. Wielolekowa CTH zwykle pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas do progresji niż monoterapia, ale jej wyższość mierzona wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia nie została dotychczas potwierdzona. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej.</p> <p><u>Leczenie anti-HER2</u></p> <p><u>Lapatyn b</u></p> <p>Skojarzenie lapatynibu (dobowa dawka 1250 mg; stosowanie ciągłe) z kapecytabiną (dobowa dawka 2000 mg/m<sup>2</sup>; 1.–14. dzień 3-tygodniowego cyklu) wydłuża czas do progresji w porównaniu z wyłączną CTH (kapecytabina w dobowej dawce 2500 mg/m<sup>2</sup>) u chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem antracyklin, taksoidów i trastuzumabu. Dotychczas nie wykazano korzystnego wpływu lapatynibu na czas całkowitego przeżycia.</p> <p>Lapatyn b (dobowa dawka 1500 mg; stosowanie ciągłe) można również stosować w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (letrozol - dobowy dawka 2,5 mg) w I linii leczenia chorych ze współistnieniem cechy HER2+ i ER/PgR+ (należy sprawdzić aktualne zasady refundacji tego schematu w Polsce). Połączenie trastuzumabu z lapatynibem u chorych z progresją podczas leczenia z udziałem trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji i całkowity czas przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem (należy sprawdzić aktualne zasady refundacji tego schematu w Polsce).</p> <p>Lapatyn b nie powinno się stosować u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, z zaburzeniami wchłaniania oraz przyjmujących leki, które wywołują interakcję z lapatynbem (tzn. leki wpływające na aktywność enzymów systemu CYP3A4).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Trastuzumab-emtanzyny</b></p> <p><b>Trastuzumab-emtanzyny (TDM-1)</b> jest pierwszym preparatem w kategorii koniugatów leków cytotoksycznych i przeciwciał monoklonalnych. U chorych z progresją po leczeniu taksoidami i trastuzumabem leczenie T-DM1 wydłuża czas do progresji i całkowity czas przeżycia, przy niższej toksyczności w porównaniu ze stosowaniem skojarzenia kapecytabiny i lapatynbu. Lek podawany jest dożylnie w dawce 3,6 mg/kg co 3 tygodnie. Lek ten jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej (należy sprawdzić aktualne zasady jego refundacji w Polsce).</p>
<p><b>ESMO* 2018 (Europa)</b></p> <p>Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.</p>	<p>Sekcja 5 - Wytyczne dotyczące zaawansowanego raka piersi HER2+</p> <p>Po pierwszej linii leczenia opartej na trastuzumabie wykazano wyższą skuteczność <b>TDM-1</b> względem innych terapii anti-HER2 stosowanych w drugiej linii leczenia (lapatynb + kapecytabina) lub w dalszych liniach leczenia (leczenie systemowe z wyboru lekarza). Stosowanie <b>TDM-1</b> 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 (poziom dowodów naukowych 1A, głosowało za: 88%).</p> <p>Niemniej jednak brak jest obecnie danych dotyczących stosowania <b>TDM-1</b> po terapii skojarzonej trastuzumabem i pertuzumabem.</p> <p>W przypadku progresji w trakcie terapii opartej na trastuzumabie, u części pacjentów uzasadnione jest stosowanie leczenia skojarzonego trastuzumabem i lapatynibem. Niemniej jednak brak jest dowodów naukowych dotyczących stosowania tego skojarzenia po wystąpieniu progresji w trakcie leczenia pertuzumabem lub <b>TDM-1</b>. (poziom dowodów naukowych 1B, głosowało za: 84%)</p> <p>Dotyczy schematów CTH w terapii ABC HER2+:</p> <p>Kiedy pertuzumab nie jest podawany, schematy CTH stosowane w ramach pierwszej linii terapii HER2+ ABC mogą obejmować trastuzumab w połączeniu z winorelbina lub taksanem. W celu podjęcia ostatecznej decyzji należy omówić z pacjentem różnice w toksyczności między ww. schematami. Inne schematy CTH mogą być podawane z trastuzumabem, ale nie są one dobrze przebadane i nie są preferowane (poziom dowodów naukowych 1A, głosowało za: 88%).</p> <p>W przypadku dalszych linii leczenia trastuzumab może być stosowany z kilkoma chemioterapeutykami, włączając w to winorelbina (jeśli nie była stosowana w pierwszej linii), taksany (jeśli nie były stosowane w pierwszej linii), kapecytabinę, erybulinę, liposomalne antracykliny, platynę, gemcytabinę, cyklofosfamid + metotrexat. 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 (poziom dowodów naukowych 2A, głosowało za: 91%).</p> <p>Schematy CTH do połączenia z podwójną blokadą trastuzumabu + pertuzumabu to docetaksel [1A] lub paklitaksel [1B]. Możliwe są również winorelbina [2A], nabpaclitaxel [2B] i kapecytabina [2A] (głosowało za: 86%).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2018 (USA)</b> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie systemowe nawrotu lub stadium IV raka piersi</u> <u>ER+ i/lub PR+; HER2+:</u> W przypadku progresji w trakcie I linii terapii hormonalnej należy rozważyć kolejne linie terapii hormonalnej, o ile nie występuje hormonooporność, w połączeniu/ bez połączenia z chemioterapią anti-HER2. Przy braku klinicznych korzyści po zastosowaniu do trzech schematów leczenia hormonalnego w połączeniu/ bez połączenia z chemioterapią anti-HER2 lub w przypadku wystąpienia objawowej choroby trzewnej należy zastosować chemioterapię w połączeniu z terapią anti-HER2 do momentu wystąpienia progresji. W przypadku braku klinicznych korzyści po trzech sekwencjach terapii celowanej lub przy wystąpieniu u pacjentki stanu sprawności <math>\geq 3</math> wg ECOG należy rozważyć zaniechanie terapii cytotoksycznej, przy kontynuacji leczenia wspomagającego. W przypadku wystąpienia progresji w trakcie I linii chemioterapii skojarzonej z leczeniem anti-HER2 należy rozważyć następną linię chemioterapii skojarzoną z leczeniem anti-HER2. Należy kontynuować terapię anti-HER2 do momentu wystąpienia progresji. W przypadku braku klinicznych korzyści po trzech sekwencjach terapii celowanej lub przy wystąpieniu u pacjentki stanu sprawności <math>\geq 3</math> wg ECOG należy rozważyć zaniechanie terapii cytotoksycznej, przy kontynuacji leczenia wspomagającego. <u>ER- i/lub PR-; HER2+:</u> Chemioterapia w połączeniu z terapią anti-HER2: pertuzumab + trastuzumab + taksan (preferowany) lub <b>Ado-trastuzumab emtanzyny (T-DM1)</b> lub trastuzumab + chemioterapia lub inne leczenie anti-HER2. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub toksyczności. 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 <math>\geq 3</math> wg ECOG należy rozważyć zaniechanie terapii cytotoksycznej, przy kontynuacji leczenia wspomagającego. <u>Rodzaje terapii nawracającego lub przerzutowego raka piersi HER2+:</u> Preferowane schematy: Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel (kategoria 1) Pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel Inne rekomendowane schematy: <b>Ado-trastuzumab emtanzyny (T-DM1)</b> Trastuzumab + paklitaksel <math>\pm</math> karboplatyna Trastuzumab + docetaksel Trastuzumab + winorelbina Trastuzumab + kapecytabina Lapatyn b + kapecytabina Trastuzumab + lapatynib (bez cytotoksycznej terapii) Trastuzumab + inne schematy Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. <b>Kategoria dowodów: 1:</b> W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; <b>2A:</b> W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; <b>2B</b> W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; <b>3</b> W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p><b>ASCO 2018 (USA)</b> Większość autorów zadeklarowała brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Leczenie systemowego zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego</u> W ramach leczenia pierwszego rzutu lekarze powinni zalecać schematy oparte na terapii HER2, z wyjątkiem wybranych pacjentów z pozytywnym receptorem estrogenu lub pozytywnym receptorem dla progesteronu i chorobą HER2-dodatnią, dla których klinicyści mogą stosować terapię endokrynologiczną (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne). Jeśli zaawansowany rak piersi u pacjenta HER2-dodatniego rozwijał się podczas lub po terapii pierwszego rzutu ukierunkowanej na HER2, klinicyści powinni zalecić terapię ukierunkowaną na leczenie HER2 w drugiej linii (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne). Jeśli zaawansowany rak piersi u pacjenta HER2-dodatniego rozwijał się podczas lub po drugiej lub dalszej linii leczenia skierowanej przeciwko HER2, klinicyści powinni zalecić terapię ukierunkowaną na HER2 w ramach trzeciej lub dalszej linii (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: średniozaawansowana; siła zalecenia: umiarkowane). Klinicyści powinni zalecić połączenie trastuzumabu, pertuzumabu i taksanu w leczeniu pierwszego rzutu, chyba że pacjent ma przeciwwskazanie do stosowania taksanów (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne). Jeśli zaawansowany rak piersi u pacjenta HER2-dodatniego rozwijał się podczas lub po terapii pierwszego rzutu ukierunkowanej na HER2, klinicyści powinni zalecić <b>trastuzumab emtanzyny (T-DM1)</b> jako leczenie drugiego rzutu (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne). Jeśli zaawansowany rak piersi u pacjenta HER2-dodatniego rozwijał się podczas lub po drugiej lub dalszych liniach terapii skierowanych przeciwko HER2, ale pacjentka nie otrzymała <b>T-DM1</b>, klinicyści powinni zalecić <b>T-DM1</b> (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne). Jeśli zaawansowany rak piersi u pacjenta HER2-dodatniego rozwijał się podczas lub po drugiej lub dalszych liniach terapii skierowanych przeciwko HER2, ale pacjentka nie otrzymała pertuzumabu, klinicyści powinni zalecić pertuzumab (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca; siła zalecenia: słaba).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeśli zaawansowany rak piersi u pacjenta HER2-dodatniego rozwinął się podczas lub po drugiej lub dalszych liniach leczenia skierowanych przeciwko HER2, a pacjentka otrzymała już pertuzumab i <b>T-DM1</b>, klinicyści powinni zalecić 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). Nie ma wystarczających dowodów, aby polecić dany schemat względem innego (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca; siła zalecenia: słaba).</p> <p>Jeśli pacjent otrzymuje terapię ukierunkowaną na HER2 i chemioterapię, chemioterapię należy kontynuować około 4 do 6 miesięcy (lub dłużej) i / lub do czasu maksymalnej odpowiedzi, w zależności od toksyczności i nieobecność progresji. Gdy chemioterapia zostanie przerwana, klinicyści powinni kontynuować terapię celowaną HER2; bez dalszych zmian w schemacie do czasu progresji lub niedopuszczalnej toksyczności (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowana).</p> <p>Jeśli pacjent zakończył leczenie adiuwantem na bazie trastuzumabu na <math>\leq 12</math> miesięcy przed nawrotem, klinicyści powinni zastosować się do schematu zalecenia leczenia opartego na terapii HER2 drugiego rzutu (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowana).</p> <p>Jeśli pacjent zakończył leczenie adiuwantowe oparte na trastuzumabie <math>&gt;12</math> miesięcy przed nawrotem, klinicyści powinni postępować zgodnie z terapią pierwszej linii opartej na HER2 (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</p> <p>Jeśli nowotwór jest pozytywny względem receptora hormonalnego i HER2 pozytywny, klinicyści mogą zalecić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapię ukierunkowaną na HER2 i chemioterapię (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Leczenie hormonalne plus trastuzumab lub lapatynib (w wybranych przypadkach); (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowane).</li> <li>• Tylko terapię endokrynologiczną (w wybranych przypadkach); (typ: w oparciu o dowody naukowe, jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: słabe).</li> </ul> <p>Jeśli pacjent rozpoczął terapię ukierunkowaną na HER2 i chemioterapię, lekarze mogą dodać endokrynną terapię ukierunkowaną na HER2 po zakończeniu chemioterapii i / lub w przypadku progresji nowotworu (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca; siła zalecenia: słaba).</p> <p>W szczególnych okolicznościach, takich jak niskie obciążenie chorobowe, obecność chorób współistniejących (przeciwwskazania do terapii celowanej na HER2 takie jak zastoinowa niewydolność serca) i / lub obecność długiej przerwy w leczeniu, klinicyści mogą zalecać wyłącznie terapię endokrynną jako leczenie pierwszego rzutu (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba).</p>

**ASCO** – American Society of Clinical Oncology, **ESMO** – European Society for Medical Oncology, **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network, **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

\*Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.

Polskie wytyczne PTOK 2014 wskazują kilkanaście schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W rozdziale 3.5 AWA znajduje się wykaz technologii medycznych obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenie raka piersi (ICD-10 C 50). Ponadto 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 do lapatynibu 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 anty-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 adiuwantowym lub jakiegokolwiek linii choroby przerzutowej z zastosowaniem anty-HER2 wymaga zastosowania dalszego leczenia anty-HER2 (kontynuacja blokowania szlaku HER2) – wybór zależy od dostępności, wcześniejszego leczenia anty-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 według Towarzystwa 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 otrzymał 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 estrogeny i / lub progesteronu).

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i jednego przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano jedną odpowiedź od eksperta klinicznego oraz jedno stanowisko organizacji reprezentujących pacjentów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według Dr n. med. Joanny Streb – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Populacja chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem, u których nawrót choroby nastąpił w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia, tj. w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi</b>					
Lapatinib + Capecytabine	90%	50 – 60%	<input type="checkbox"/>	X	Jedyna forma leczenia celowanego anty HER2
Lapatinib + inhibitor aromatazy	5%	3%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Populacja chorych leczonych z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi - udokumentowane niepowodzenie leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem lub trastuzumabem i taksoidem, tj. w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi</b>					
Lapatinib + Capecytabine	90%	40 – 60%	<input type="checkbox"/>	X	Jedyna forma leczenia celowanego anty HER2, dostępne
Lapatinib + inhibitor aromatazy	2%	2%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Jedyna forma leczenia celowanego anty HER2, dostępne
<b>Populacja chorych leczonych z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi - udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej terapii lapatynibem z kapecytabiną (konieczne wcześniejsze leczenie z udziałem taksoidu i trastuzumabu), tj. w III linii leczenia zaawansowanego raka piersi</b>					
Leczenie objawowe	40%	30%	X	<input type="checkbox"/>	
Chemioterapia, inne schematy	50%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Brak możliwości stosowania trastuzumabu po progresji w skojarzeniu z różnymi cytostatykami, brak możliwości leczenia T-DM1, brak możliwości skojarzenia trastuzumabu z lapatinibem
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Zwiększenie dostępności trastuzumabu – włączenie go do katalogu substancji czynnych chemioterapii, dostęp do T-DM1
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	brak
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	W przypadku ściśle określonych kryteriów włączenia i wyłączenia z programu NFZ -brak
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Trudno wskazać takie grupy – może pacjentki z szybką progresją choroby
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	W przypadku pacjentek, które utraciłyby w trakcie progresji cechę nadekspresji HER2+
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:	Wprowadzenie do leczenia T-DM1 wiąże się z poprawą rokowania chorych zarówno nieleczonych wcześniej lapatinibem jak i chorych po niepowodzeniu leczenia lapatinibem
a) powinna być finansowana ze środków publicznych	
b)nie powinna być finansowana ze środków publicznych	brak
Inne uwagi.	-

Tabela 11. Stanowisko organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie refundacji leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna)

Stanowisko Pani Krystyna Wechmann, Prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych	
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<p>Zaawansowany rak piersi, w tym rak rozsiały, z przerzutami jest najtrudniejszym stadium nowotworu nie tylko z punktu medycznego, ale także psychologicznego. Pacjentki u których dochodzi do nawrotów choroby dużo trudniej przechodzą proces leczenia, mając świadomość nieuleczalności choroby. Jak wyn ka z badań, u blisko połowy wyleczonych pacjentek należy brać pod uwagę ryzyko wznowy raka w miejscach innych niż pierś. Nawrót raka może wystąpić w każdym okresie od zakończenia terapii (nawet po 10-12 latach), ale najczęściej dochodzi do niego w okresie pierwszych 3 do 5 lat od zakończenia leczenia.</p> <p>Najczęściej przerzuty raka piersi zajmują węzły chłonne dołu pachowego (1/3 chorych), ale również mózg, skórę, płuca, wątrobę i kości.</p> <p>Chore na zaawansowanego raka piersi odczuwają liczne objawy m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bóle kości, złamania patologiczne (kości długich, a nawet kręgosłupa), tzw. złamania kompresyjne, kiedy kręgi ulegają „ściśnięciu”, co prowadzi do skrócenia i pogłębienia krzywizny kręgosłupa;</li> <li>• trudności w oddychaniu: kaszel, duszności, itp.;</li> <li>• brak apetytu i utrata masy ciała, bóle brzucha, żółtaczk</li> <li>• silne bóle głowy, którym towarzyszą nudności, zawroty głowy, zaburzenia widzenia czy zaburzenia równowagi;</li> </ul> <p>Dodatkowo dochodzą efekty uboczne leczenia np. osłabienie, spadek odporności, nudności, wymioty, wyłysienie, uszkodzenie nerwów obwodowych, odczyny skórne i in.</p> <p>Pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi potrzebują także wsparcia psychologa oraz rehabilitacji, aby zminimalizować skutki postępu choroby oraz stosowanego leczenia.</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Mimo stosowania leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi postępowania u 1/4–1/3 chorych dochodzi do nawrotu raka piersi po radykalnym leczeniu. Do nawrotu choroby może dojść na różnym etapie. U chorych na HER2-dodatniego raka piersi przerzuty odległe częściej występują w ciągu 3–5 lat od pierwotnego leczenia. Rzadko rozsiew stwierdza się już w chwili diagnostyki raka piersi lub w trakcie rocznej uzupełniającej terapii trastuzumabem. W przypadku nawrotów po zakończeniu leczenia pooperacyjnego należy ponownie sprawdzić stan receptorów hormonalnych i HER2, zwłaszcza gdy przerzuty powstały wiele lat po pierwotnym leczeniu raka piersi i jest możliwość wykonania biopsji (np. przerzutów w wątrobie, tkankach miękkich, węzłach chłonnych).</p> <p>Obecnie trafiają do nas pacjentki leczone wcześniej trastuzumabem, u których następuje progresja lub brak odpowiedzi w krótkim okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, dla tej grupy chorych, włączenie terapii Kadcyla stanowi jedyną szansę na przeżycie. Według wskazań Kadcyla powinna być bowiem stosowana w drugiej linii leczenia pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali Herceptynę (trastuzumab) lub inną terapię anti-HER2 i taksany. Tak jak rejestracja i refundacja trastuzumabu stanowiła ogromny przełom w walce z nowotworem piersi, zmieniając jego oblicze, rokowanie i życie chorych. Tak, obecnie Kadcyla jest wyczekiwany przez polskie pacjentki lekiem kolejnej szansy.</p>

<b>Stanowisko Pani Krystyna Wechmann, Prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych</b>	
	<p>W Polsce cały czas największym wyzwaniem dla poprawy sytuacji chorych onkologicznie jest długi czas oczekiwania na refundację innowacyjnych terapii, co skutkuje niższymi wskaźnikami przeżycia niż w krajach Europy zachodniej.</p> <p>Pragniemy podkreślić, że leczenie z zastosowaniem Kadcyla przeszło procedurę RDTL, co umożliwiło włączenie do terapii konkretnej pacjentki. Pozytywne rozpatrzenie wniosku o RDTL pozwala zatem uruchomić ścieżkę, w której na wezwanie resortu zdrowia firma mogła złożyć wniosek refundacyjny wraz z analizami HTA. Daje to nadzieję na rozpoczęcie procesu refundacyjnego, dzięki któremu z leczenia będą mogły skorzystać wszystkie kwalifikujące się pacjentki. Z punktu widzenia organizacji pacjentów, najważniejszym celem jest zapewnienie równego dostępu do terapii tym którzy go potrzebują.</p>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>W przypadku nawrotu raka piersi w zaawansowanym stadium bardzo ważne jest, aby pacjentki miały dostęp do terapii kolejnych linii, w przypadku niepowodzenia leczenia I linii, daje to szansę na dłuższe przeżycie. Choć chore w zaawansowanym stadium nie mają szansy na wyleczenie, to obecnie postęp medycyny daje nadzieję, na coraz dłuższe i lepsze życie z rakiem, co pozwala na pełnienie ról społecznych i rodzinnych, przez kolejne miesiące lub lata.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, jak wielkim wyzwaniem medycznym i społecznym pozostaje rak piersi w Polsce, będący drugą przyczyną zgonów z powodu chorób onkologicznych u kobiet, a także powołując się na wyniki badań klinicznych, dotychczasowe rejestrację oraz pozytywną ocenę leczenia w ramach RDTL, jako strona społeczna, rekomendujemy objęcie refundacją leku Kadcyla (trastuzumabum emtansinum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi ICD-10 C50).</p> <p>Jednocześnie pragniemy wskazać, że zgodnie ze standardami światowymi i europejskimi leczenie raka piersi powinno się odbywać docelowo w ośrodkach kompleksowych tzw. Breast Cancer Unitach, gdzie chore mają zapewnioną opiekę wielodyscyplinarnego zespołu wraz ze wsparciem psychologicznym i rehabilitacją.</p>
<p><b>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</b></p>	<p>Rejestracja i refundacja trastuzumabu stanowiła ogromny przełom w walce z nowotworem piersi, zmieniając jego oblicze, rokowanie i życie chorych. Obecnie Kadcyla jest wyczekiwany przez polskie pacjentki lekiem kolejnej szansy, dla grupy chorych która nie odpowiedziała na wcześniejsze leczenie lub u których nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Należy podkreślić, że Kadcyla została zatwierdzona przez amerykańskie FDA już w 2013 roku, do stosowania w HER2-dodatnim, inwazyjnym raku piersi w stadium uogólnionym. Lek oceniono w ramach tzw. priorytetowego programu FDA, który przewiduje przyspieszoną, sześciomiesięczną analizę w celu szybszego zapewnienia bezpiecznej i skutecznej terapii, w sytuacji gdy na rynku nie było alternatywnych opcji leczenia lub gdy dany produkt oferuje znaczną korzyść terapeutyczną w porównaniu do dostępnych leków. Wyniki m.in. badania EMILIA – niezaślepionego badania porównującego T-DM1 z LAP+CAP, przeprowadzone u 991 pacjentów: (<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/164/REK/Rdtl_15_2017_Kadcyla.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/164/REK/Rdtl_15_2017_Kadcyla.pdf</a>) wskazują, że u osób chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, które otrzymywały lek Kadcyla, mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 30,9 miesiąca w porównaniu z 25,1 miesiąca u osób leczonych lekiem lapatynibem i chemioterapią (kapecytabiną). Konkludując Kadcyla wydłużyła czas przeżycia całkowitego kobiet chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi o 5,8 miesiąca w porównaniu ze standardowym schematem leczenia obejmującym lapatyn b i chemioterapię kapecytabina.</p>
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>Leczenie kolejnej linii z zastosowaniem trastuzumabum emtansinum uzupełni istniejący już program lekowy, zatem nie powinno znacząco zwiększać kosztów leczenia. Jak każda terapia ma swoje skutki uboczne i działania niepożądane, biorąc jednak pod uwagę doświadczenie klinicystów w leczeniu raka piersi transtuzumabem, nie stanowi to problemu z sprawnym rozszerzeniem i praktycznym stosowaniu założeń nowego programu lekowego.</p>
<p><b>Inne uwagi.</b></p>	<p>Brak.</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), 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 HER2+);
- 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).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Lapatynib + kapecytabina</b> (w grupie chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali lapatynibu),</p> <p><b>Terapia z wyboru lekarza</b> (stosowana w dalszych liniach leczenia, obejmująca chemioterapię w monoterapii i skojarzeniu oraz możliwość kontynuacji leczenia anty-HER2 pomimo progresji).</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zawarto w AW rozdz. 1.4. „Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru”.</p>	<p>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.</p> <p>Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.</p> <p>Lapatynib z kapecytabiną oraz chemioterapia w monoterapii lub skojarzeniu jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana.</p> <p>Wg opinii eksperta Dr n. med. Joanny Streb – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (dane przedstawione rozdziale 3.4.2. „Opinie ekspertów klinicznych”) aktualnie stosowaną terapią jest: w I i II linii leczenia zaawansowanego raka piersi lapatynib + kapecytabina (odpowiednio po 90% stosujących), lapatynib + inhibitor aromatazy (odpowiednio dla I i II linii 5% i 2% stosujących); w III linii leczenia zaawansowanego raka piersi: leczenie objawowe (40% stosujących), chemioterapia, inne schematy (50% stosujących).</p> <p>Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.</p>

#### Komentarz analityka

Ponadto, wg analityków Agencji, zasadnym byłoby dokonanie porównania T-DM1 z komparatorem w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym trastuzumab emtanzyny (T-DM1) może być stosowany u chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem, gdy nawrót choroby nastąpił w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia, tj. w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Zgodnie z ChPL Tyverb lapatynib jest stosowany „w skojarzeniu z kapecytabiną 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 raka piersi z przerzutami”, tj. w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi. W związku z powyższym w opinii AOTMiT terapia skojarzona lapatynib + kapecytabina nie stanowi komparatora dla T-DM1 w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

W związku z powyższym istnieje niepewność wyboru komparatora dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w ramach I linii terapii systemowej w badaniu EMILIA była niewielka (n=118, 11%).



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

##### Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej trastuzumabu emtanzyny (Kadcyla) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, po uprzedniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby albo z nawrotem choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego”.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><u>Badania RCT:</u> Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), 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</p> <p><u>Badania nie-RCT:</u> W analizie skuteczności praktycznej (bazującej głównie na badaniach retrospektywnych) założono, że T-DM1 będzie stosowany zgodnie z warunkami rejestracji, a więc nie wykluczano publikacji, w których nie podano precyzyjnych informacji o dawkowaniu lub wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami, ponieważ warunki dopuszczenia leku Kadcyla do obrotu, zarówno w Unii Europejskiej jak i USA przewidują wyłącznie takie zastosowanie; W analizie eksperymentalnych badaniach klinicznych bez randomizacji dopuszczono niewielki (&lt; 20%) udział chorych, którzy nie spełnili kryterium wcześniejszego leczenia taksanem</p>	Chorzy z rozpoznaniem podtypu raka piersi innego niż HER2-dodatni, raka piersi we wczesnym stadium (operacyjnego pierwotnie lub kwalifikowanego do wstępnego leczenia systemowego) lub z chorobą zaawansowaną dotychczas nieleczoną (z wyjątkiem pacjentek, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego)	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL).
Interwencja	<p><u>Badania RCT:</u> Trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) stosowany w monoterapii w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w dawce zarejestrowanej (3,6 mg/kg masy ciała)</p>	Skojarzenie T-DM1 z inną terapią	Zgodnie z UPL oraz ChPL Kadcyla

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p><u>Badania nie-RCT:</u> W analizie skuteczności praktycznej (bazującej głównie na badaniach retrospektywnych) przyjęto, że T-DM1 będzie stosowany zgodnie z warunkami rejestracji, więc włączano próby, w których nie sprecyzowano informacji o schemacie dawkowania leku</p>		
<b>Komparatory</b>	<p><u>Badania RCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lapatynib z kapecytabiną (refundowana technologia opcjonalna)</li> <li>• leczenie z wyboru lekarza po zastosowaniu lapatynibu (chemioterapia w monoterapii lub skojarzeniu – refundowana technologia opcjonalna; kontynuacja blokady HER2 – trastuzumab lub lapatynib stosowane pomimo progresji w skojarzeniu z chemioterapią/hormonoterapią lub ze sobą – optymalna technologia opcjonalna rekomendowana przez wytyczne)</li> </ul> <p><u>Badania nie-RCT:</u> nie wymagano obecności grupy kontrolnej</p>	Nie sprecyzowano	Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, z ang. Overall Survival);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. Progression-Free Survival);</li> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. Objective Response Rate);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. Duration of Response);</li> <li>• wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. Patient-Related Outcomes);</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>	Nie sprecyzowano	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.
<b>Typ badań</b>	<p>Badania kliniczne z randomizacją opublikowane w wersji pełnotekstowej, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki do włączonych porównawczych badań RCT</p> <p>Badania eksperymentalne bez randomizacji oraz badania dotyczące efektywności praktycznej (bez względu na obecność grupy kontrolnej, opublikowane w wersji pełnotekstowej) – przyjęto, że w analizie zostaną uwzględnione próby opisujące <math>\geq 30</math> chorych</p>	<p>Badania wtórne, opisy przypadków, badania oparte na modelowaniu, badania ekonomiczne, próby prowadzone na zwierzętach i badania in vitro oraz badania, które nie zostały dotychczas opublikowane w artykule pełnotekstowym; ponadto badania I fazy, próby w których oceniano wyłącznie parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, bądź analizy eksploracyjne w subpopulacjach wyróżnionych ze względu na te parametry lub biomarkery niestosowane w rutynowej praktyce klinicznej, a także badania ukierunkowane na ocenę terapii w populacji znacznie odbiegających charakterystyką od polskiej; w populacjach azjatyckich lub afrykańskich</p>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	W wyszukiwaniu nie stosowano ograniczeń czasowych. Do przeglądu włączano artykuły opublikowane w języku polskim i angielskim.	Nie sprecyzowano	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (m.in. American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Jako datę wyszukiwania podano 26 luty 2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 3 grudnia 2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie wtórne - Wilcken 2014, opublikowane przed datą przeprowadzonego przez Wnioskodawcę wyszukiwania i przed datą złożenia wniosku refundacyjnego. Wyniki ww. badania zostały przedstawione w uzupełnieniu do raportu HTA dla Kadcyla (trastuzumab emtanzyny) zgodnie z uwagami AOTMiT ws. wymagań minimalnych.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją (EMILIA i TH3RESA) oraz 9 badań bez randomizacji – 3 jednoramienne badania kliniczne (Burris 2011, Gupta 2013, Krop 2012) i 6 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017, Vici 2017 i Yardley 2015).

W RCT EMILIA skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny oceniano w populacji chorych, które zostały uprzednio poddane terapii trastuzumabem i taksanem, w porównaniu do lapatynibu z kapecytabiną; w RCT TH3RESA – u chorych po przebytym leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu do innego leczenia systemowego, wybranego przez lekarza.

W badaniach eksperymentalnych bez randomizacji wszyscy chorzy byli leczeni trastuzumabem, a większość z nich także lapatynibem.

W większości pozostałych badań oceniających stosowanie trastuzumabu emtanzyny w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej mediana liczby wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej wynosiła 2 (w dwóch włoskich próbach – Fabi 2017 i Vici 2017 – podano, że lapatynib przed terapią T-DM1 stosowała blisko połowa pacjentów).

Dodatkowo włączono 17 przeglądów systematycznych (Laakmann 2017, Ma 2016, Shen 2016, Martinez 2016, Mendes 2015, Schramm 2015, Zhu 2015, Yu 2015, Carrigan 2014, Dhillon 2014, Giordano 2014, Patel 2014, Boyraz 2013, Nachtnebel 2013, Nielsen 2013, Sendur 2013, Yan 2017), oceniających efektywność kliniczną trastuzumabu emtanzyny u chorych na raka piersi.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>EMILIA</b> (identyfikatory: NCT00829166, BO21977, TDM4370g; publikacje: Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015, Diéras 2017; Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche/Genentech)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj badania: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą, prowadzone w 213 ośrodkach</li> <li>Zaślepienie: brak</li> <li>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>;</li> <li>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji dla pierwszej analizy interim (data odcięcia danych 14.01.2012); mediana okresu obserwacji dla drugiej analizy interim wykonanej jedynie dla OS wynosiła około 19 miesięcy (data odcięcia danych 31.07.2012); końcowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – mediana okresu obserwacji 24,1 miesiąca (data odcięcia danych: 31 grudnia 2014 r.)</li> <li>Grupa trastuzumab emtanzyna (T-DM1): dożylnie w dawce 3,6 mg/kg mc. co 21 dni</li> <li>Grupa lapatynib + kapecytabina: lapatynib w dawce 1250 mg dziennie w połączeniu z doustną kapecytabiną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. co 12 godzin (maksymalna dawka dzienna 2000 mg/m<sup>2</sup> pc.); podawane od dnia 1. do 14. w każdym z 21-dniowych cykli</li> <li>Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</li> <li>Modyfikacja dawkowania w przypadku określonych zdarzeń niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> <li>T-DM1: dozwolona dwukrotna redukcja dawki: do 3,0 mg/kg mc., następnie do 2,4 mg/kg mc.</li> <li>grupa kontrolna: dozwolona dwukrotna redukcja całkowitej dziennej dawki: kapecytabiną: o 25%, następnie o 50%; lapatynib: do 1000 mg, następnie do 750 mg.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub uogólniony rak piersi</li> <li>mierzalne lub niemierzalne zmiany wg kryteriów RECIST</li> <li>wcześniejsze leczenie: trastuzumab i taksany</li> <li>progresja choroby w czasie lub po zastosowaniu terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi lub podczas 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego</li> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>stopień sprawności 0-1 wg ECOG</li> <li>HER2+ (nadekspresja receptora i amplifikacja genu HER2 potwierdzone badaniem immunohistochemicznym (IHC; 3+) oraz fluorescencyjną hybrydyzacją in situ (FISH))</li> <li>frakcja wyrzutowa serca <math>\geq</math> 50% potwierdzona echokardiografią lub MUGA</li> <li>akceptowalne metody antykoncepcji, inne niż antykoncepcja hormonalna</li> <li>parametry laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita liczba neutrofilów <math>&gt;</math> 1500 komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>liczba płytek krwi <math>&gt;</math> 100000 komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>stężenie hemoglobiny <math>&gt;</math> 9,0 g/dl (dozwolono przetoczenie krwi w celu osiągnięcia takiego stężenia)</li> <li>stężenie albuminy <math>\geq</math> 2,5 g/dl</li> <li>bilirubina całkowita <math>\leq</math> 1,5 <math>\times</math> GGN</li> <li>AST, ALT i ALP <math>\leq</math> 2,5 <math>\times</math> GGN (u chorych z przerzutami do kości: ALP <math>\leq</math> 5 GGN)</li> <li>klirens kreatyniny <math>&gt;</math> 50 ml/min</li> <li>INR i PTT <math>&lt;</math> 1,5 <math>\times</math> GGN</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa T-DM1: 495</li> <li>Lapatynib + kapecytabina: 496</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>przeżycie bez progresji choroby</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST</li> <li>zmiany dawkowania oraz zużycie leków</li> <li>objawy choroby</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<p><b>TH3RESA</b> (identyfikatory: NCT01419197, 2011-000509-29, BO25734, TDM4997g; publikacje: Krop 2017, Krop 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj badania: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą, prowadzone w 146 ośrodkach (22 kraje, w tym Polska)</li> <li>Zaślepienie: brak</li> <li>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>rak piersi HER2-dodatni (dodatni stan receptora HER2 wg prospektywnej oceny w centralnym laboratorium, we wcześniej pobranej tkance guza,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>przeżycie bez progresji choroby</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6-miesięczne przeżycie całkowite</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche/Genentech</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okres obserwacji: ostateczna ocena PFS i pierwsza analiza interim OS: mediana 7,2 mies. (IQR 5,0–10,1) w grupie T-DM1 i 6,5 mies. (IQR: 4,1-9,7) w grupie wyboru badacza; ostateczna ocena OS: mediana 30,5 mies. (95% CI: 29,8; 31,2)</li> <li>Grupa: trastuzumab emtanzyna (T-DM1): dożylnie w dawce 3,6 mg/kg mc. co 21 dni; dozwolona dwukrotna redukcja dawki z powodu toksyczności: do 3,0 mg/kg mc., następnie do 2,4 mg/kg mc.</li> <li>Grupa: wybór lekarza (TPC): leczenie systemowe, z udziałem leków dopuszczonych do obrotu, stosowane zgodnie z miejscową praktyką (wg decyzji badacza), odpowiednio do potrzeb indywidualnej pacjentki; możliwe opcje: chemioterapia (dowolny lek w monoterapii), hormonoterapia – w przypadku chorych na raka hormonododatniego (monoterapia lub skojarzenie dwóch leków), leczenie ukierunkowane na receptor HER2 (monoterapia, podwójna blokada HER2 lub leczenie skojarzone z pojedynczym lekiem cytotoksycznym lub hormonalnym); nie było dozwolone stosowanie wyłącznie leczenia podtrzymującego (best supportive care), w tym paliatywnej radioterapii – jeżeli nie stosowano leczenia systemowego</li> </ul>	<p>zdefiniowany jako dodatni wyn k hybrydyzacji in situ lub IHC 3+)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaawansowany rak piersi: nieresekcyjny miejscowo zaawansowany lub nieresekcyjna wznowa lub uogólniony (przerzutowy)</li> <li>wcześniejsze leczenie choroby zaawansowanej z udziałem trastuzumabu i lapatynibu oraz wcześniejsze leczenie taksanem w dowolnym stadium zaawansowania, przy co najmniej 6-tygodniowej ekspozycji na każdy z wymienionych leków, z wyjątkiem sytuacji stwierdzonej nietolerancji lapatynibu</li> <li>udokumentowania progresja choroby w ocenie badacza po leczeniu zaawansowanego raka piersi z udziałem co najmniej dwóch terapii ukierunkowanych na receptor HER2; do progresji musiało dojść zarówno w trakcie terapii z udziałem trastuzumabu, jak i w trakcie terapii z udziałem lapatynibu</li> <li>choroba mierzalna lub niemierzalna wg RECIST, wersja 1.1</li> <li>LVEF <math>\geq</math> 50% (ocena echokardiograficzna lub MUGA)</li> <li>stan sprawności 0-2 wg ECOG</li> <li>prawidłowa czynność narządów (w tym liczba płytek krwi <math>&gt;</math> 100000/<math>\mu</math>l oraz AST i ALT <math>\leq</math> 2,5 <math>\times</math> górna granica normy)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa T-DM1: 404</li> <li>Wybór lekarza: 198</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-roczone przeżycie całkowite</li> <li>odpowiedź na leczenie (wg kryteriów RECIST, wersja 1.1)</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>wyniki zorientowane na pacjenta (PROs): <ul style="list-style-type: none"> <li>stan zdrowia/jakość życia w ocenie wg EORTC QLQ-C30</li> <li>czas do progresji dolegliwości bólowych wg EORTC QLQ-BM22 i zużycia leków opioidowych</li> </ul> </li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Załączniki AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 1.3. „Wyniki wyszukiwania badań wtórnych” oraz 3.12. „Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy”.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego EMILIA oraz TH3RESA przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
<b>EMILIA</b>		
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	niskie	randomizacja z wykorzystaniem IVRS, czynnik stratyfikacji: region (Stany Zjednoczone vs Europa zachodnia vs inny), liczba wcześniejszych chemioterapii w kierunku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi (0 lub 1 vs $\geq$ 2) oraz rozszew

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie	
		choroby (zajęcie narządów trzewnych [ <i>visceral</i> ] vs zajęcie innych narządów [ <i>nonvisceral</i> ])	
<b>Utajenie randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	niskie	randomizacja z wykorzystaniem IVRS, czynnik stratyfikacji: region (Stany Zjednoczone vs Europa zachodnia vs inny), liczba wcześniejszych chemioterapii w kierunku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi (0 lub 1 vs $\geq 2$ ) oraz rozmiar choroby (zajęcie narządów trzewnych [ <i>visceral</i> ] vs zajęcie innych narządów [ <i>nonvisceral</i> ])	
<b>Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego</b> ( <i>performance bias</i> )	niejednoznaczne	personel medyczny ani pacjenci nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentek w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie; niemniej I-rzędowy punkt końcowy badania (OS) jest wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu wspomnianych różnic na główny wniosek z badania nie wydaje się wysokie	
<b>Zaślepienie oceny wyników</b> ( <i>detection bias</i> )	OS	niskie	wynik w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia
	PFS	niskie	brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandardyzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.0); punkt końcowy oceniany przez badacza i centralną, niezależną komisję (która była zaślepiona względem przypisania chorych do grup leczenia); ocenę powtarzano po 6 tygodniach po stwierdzeniu progresji
	ORR	niejednoznaczne	brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandardyzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.0)
	PROs	wysokie	wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentkę
	AEs	niejednoznaczne	ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń nasilenie AEs stopniowano wg kryteriów CTCAE v. 3.0 brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE
<b>Niekompletność wyników</b> ( <i>attrition bias</i> )	niskie	w analizie skuteczności w obu porównywanych grupach uwzględniono po 100% chorych poddanych randomizacji (populacja ITT), a odsetek chorych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) przekraczał 95% (99% w grupie T-DM1 i 98% w grupie kapecytabiny i lapatynibu); niski był także odsetek chorych utraconych z obserwacji (< 1% w każdej z grup) przerywanie leczenia z poszczególnych przyczyn występowało ze zbliżoną częstością w porównywanych ramionach badania	
<b>Selektywna prezentacja wyników</b> ( <i>reporting bias</i> )	niskie	lista punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa wymieniona w protokole jest w zgodna z wynikami dostępnymi w publikacjach pełnotekstowych lub doniesieniach konferencyjnych	
<b>Inne czynniki</b> ( <i>other bias</i> )	niskie	zidentyfikowano jeden dodatkowy czynnik, który może wpływać na ryzyko błędu systematycznego: możliwość zmiany leczenia przez pacjentki w grupie kontrolnej na interwencję eksperymentalną (T-DM1) wpływ <i>cross-over</i> na wyniki końcowej, opisowej analizy OS był w badaniu oceniany w przeprowadzonej <i>post-hoc</i> analizie wrażliwości, w której pacjenci byli cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> ; wynik analizy wrażliwości był spójny z wynikiem analizy podstawowej, zarówno pod względem kierunku, jak i istotności statystycznej ocenianego efektu; uzyskane wartości HR były także zbliżone liczbowo: 0,75 vs 0,69 nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego	
<b>Procedura randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	niskie	Randomizację do grup T-DM1 i TPC przeprowadzono w stosunku 1:2, metodą blokową (blok po 6 pacjentek). Randomizację przeprowadzono w warstwach względem regionu (USA vs Europa zachodnia vs inny), liczby wcześniejszych terapii zaawansowanego raka piersi (2-3 vs > 3) oraz obecności choroby trzewnej (tak vs nie), co umożliwiła uzyskanie lepszego zbalansowania grup i zwiększa wiarygodność analiz w subpopulacjach.	
<b>Utajenie randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	niskie	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu voice and web response (IVRS). Oznacza to, że była ona prowadzona centralnie i automatycznie, w związku z czym pacjentki ani badacze nie mogli przewidywać wyników alokacji.	
<b>Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego</b> ( <i>performance bias</i> )	niejednoznaczne	Personel medyczny ani pacjentki nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentek w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie. Niemniej I-rzędowy punkt końcowy badania (OS) jest	

Element oceny		Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
			wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu wspomnianych różnic na główny wniosek z badania nie wydaje się wysokie.
<b>TH3RESA</b>			
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	OS	niskie	Wynik w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia.
	PFS	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).
	odpowiedź na leczenie	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny odpowiedzi dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).
	PROs	wysokie	Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentkę.
	AEs	niejednoznaczne	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Nasilenie AEs stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTC-AE v. 4.0), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny AEs rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych. Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE.
Niekompletność wyników (attrition bias)		niskie	W pierwotnej analizie skuteczności w obu porównywanych grupach uwzględniono po 100% chorych poddanych randomizacji (populacja ITT), a odsetek chorych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (zgodnie z regułą PP) przekraczał 90% (99,5% w grupie T-DM1 i 93,4% w grupie TPC). W grupie T-DM1 rzadziej niż w grupie TPC dochodziło do przerwania udziału w badaniu z powodu zgonu pacjentki (67,1% vs 79,3%), co ma bezpośredni związek z nierównowagą skutecznością porównywanych interwencji (OS jest punktem końcowym ocenianym w badaniu). Ponadto w grupie TPC nieco częściej dochodziło do wycofania się chorej z badania (8,2% vs 15,7%), co może mieć związek przede wszystkim z brakiem zaślepienia pacjentek; przemawia za tym większa dysproporcja w częstości wycofań przed rozpoczęciem leczenia – 0,5% vs 6,6% niż po rozpoczęciu leczenia – 7,7% vs 9,1%. Omawiane różnice były jednak niewielkie (< 10 p.p.). Przerwanie leczenia z innych przyczyn wymienionych w publikacji (decyzja lekarza, inne) występowało ze zbliżoną częstością w porównywanych ramionach badania.
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)		niskie	
Inne czynniki (other bias)		niskie	Zidentyfikowano jeden dodatkowy czynnik, który może wpływać na ryzyko błędu systematycznego: możliwość zmiany leczenia przez pacjentki w grupie kontrolnej (TPC) na interwencję eksperymentalną (T-DM1). Możliwość <i>cross-over</i> wprowadzono do protokołu badania TH3RESA we wrześniu 2012 roku, tj. od momentu upublicznienia wyników badania EMILIA (dokumentujących skuteczność T-DM1). Chore, u których doszło do progresji w trakcie leczenia w grupie wyboru lekarza mogły otrzymać T-DM1, rozpoczynając od dawki 3,6 mg/kg; ostatecznie z tej możliwości skorzystały 93/198 (47%) osoby w grupie TPC. Zmiana leczenia była możliwa po progresji choroby, zatem czynnik ten może wpływać wyłącznie na wyniki OS. Wpływ <i>cross-over</i> na wyniki był w badaniu oceniany w przeprowadzonej <i>post-hoc</i> analizie wrażliwości, w której pacjentki były cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> . Wynik analizy wrażliwości był spójny z wynikiem analizy podstawowej, zarówno pod względem kierunku, jak i istotności statystycznej ocenianego efektu; uzyskane wartości HR były także zbliżone liczbowo: 0,68 vs 0,58, odpowiednio w analizie podstawowej i analizie wrażliwości, a różnica pomiędzy tymi wynikami wskazuje, że ewentualny wpływ <i>cross-over</i> na wynik oceny OS jest konserwatywny (wpływ <i>cross-over</i> na wynik analizy ITT zniża efekt T-DM1). W związku z tym ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie. Nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, takich jak ocena złożonych punktów końcowych lub przedwczesne przerwanie badania.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny Wnioskodawcy, w zakresie większości domen metodyka badań EMILIA oraz TH3RESA charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych.

**Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:**

- wiarygodność odnalezionych badań RCT ogranicza brak zaślepienia, który jednak nie wpływa na ocenę przeżycia całkowitego (badania EMILIA i TH3RESA) ani przeżycia bez progresji choroby przeprowadzonego przez niezależną, zaślepioną komisję (badanie EMILIA), może natomiast mieć znaczenie w ocenie wyników typu PROs (jakości życia, objawów; badania EMILIA i TH3RESA);
- 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); oznacza to, że w ocenie skuteczności w populacji ITT leczenie trastuzumabem w grupie kontrolnej działa w kierunku konserwatywnym i nie zmienia wniosków z analizy;
- znaczny udział terapii z trastuzumabem w grupie kontrolnej badania TH3RESA może zmniejszać wiarygodność zewnętrzną oceny bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny, zwłaszcza w odniesieniu do kardiotoxyczności, stanowiącej znane ryzyko związane z leczeniem trastuzumabem (brak porównania bezpieczeństwa T-DM1 do podgrupy TPC leczonej bez trastuzumabu); w tym zakresie większą wiarygodność zewnętrzną mają wyniki RCT EMILIA;
- 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 (odpowieź 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. jakkolwiek korzyścią (AB, z ang. any benefit), jednak z uwagi na brak szczegółowej definicji tego punktu końcowego tych rezultatów nie przedstawiono w niniejszej analizie;
- część prób opisujących stosowanie T-DM1 w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej przeprowadzono w ściśle określonych populacjach, m.in. u chorych z przerzutami do mózgu w badaniu Okines 2017 czy u pacjentów leczonych wcześniej pertuzumabem i trastuzumabem w próbie Dzimitrowicz 2016 – może być to przyczyną potencjalnej trudności w odniesieniu do ich wyników do badań uwzględniających bardziej ogólną populację, jednak z uwagi na przeprowadzenie w niektórych z nich analiz w odpowiednich podgrupach, można stwierdzić, że otrzymane rezultaty są do siebie podobne.



**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W dokumencie ERG (ang. Evidence Review Group) NICE 2014 przedstawiono informację, iż oba RCT były badaniami bez zaślepienia lecz charakteryzowały się niskim ryzykiem błędy 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 AKL 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.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:**

- „kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla badań bez randomizacji (eksperymentalnych i obserwacyjnych) zawężono m.in. do badań o największej liczebności pacjentów ( $N \geq 30$ ), wykluczano również badania ukierunkowane na ocenę terapii w populacjach znacznie odbiegających charakterystyką od polskiej (np. azjatycka, afrykańska);
- z przeglądu badań obserwacyjnych nie wykluczano publikacji, w których nie podano precyzyjnych informacji o dawkowaniu lub wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami, ponieważ zakładano, że w rzeczywistej praktyce klinicznej lek był u większości pacjentów stosowany zgodnie z warunkami rejestracji (które są takie same w UE i USA); oznacza to, że w badaniach tego typu mogła zostać uwzględniona niewielka liczba chorych, u których T-DM1 zastosowano nie w pełni zgodnie z warunkami rejestracji (a zatem także z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu); z drugiej strony zastosowanie tak poszerzonych kryteriów włączenia badań zwiększa wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej, ponieważ odstępstwa od zapisów ChPL mogą zdarzać się także w warunkach polskiej praktyki; niewielki (< 20%) udział chorych, którzy nie spełnili kryterium wcześniejszego leczenia taksanem dopuszczono także w przeglądzie badań klinicznych (eksperymentalnych) bez randomizacji.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Duża część danych włączonych do AKL 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.
- Badania miały charakter międzynarodowy, więc nie wszyscy uczestnicy byłiby wcześniej leczeni zgodnie z praktyką w Polsce.
- 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 – patrz rozdz. 9 AWA „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”.
- 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.
- W związku wątpliwościami przedstawionymi w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, istnieje niepewność wyboru komparatora dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w ramach I linii terapii systemowej w badaniu EMILIA była niewielka ( $n=118$ , 11%).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Analizę wyników badań RCT z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny przeprowadzono w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- lapatynib + kapecytabina – badanie EMILIA;
- leczenie systemowe, wybrane przez lekarza – badanie TH3RESA.

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

#### **RCT EMILIA – trastuzumab emtanzyna vs lapatynib + kapecytabina, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami**

##### **Przeżycie całkowite (OS)**

Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA

Parametr	mediana OS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p
	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
<b>Pierwsza analiza interim (data odcięcia danych 14.01.2012), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji</b>					
ITT	nie osiągnięto (95% CI: 26,3; nie osiągnięto)	23,3 (95% CI: 20,9; nie osiągnięto)	94	129	<b>0,62 (0,48; 0,81); p = 0,0005</b>
<b>Druga analiza interim (data odcięcia danych 31.07.2012), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji</b>					
ITT	30,9 (95% CI: 26,8; 34,3)	25,1 (95% CI: 22,7; 28,0)	149	182	<b>0,68 (0,55; 0,85); p = 0,0006</b>
<b>Końcowa, opisowa analiza (data odcięcia danych 31.12.2014), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji</b>					
ITT	29,9 (95% CI: 26,32; 34,10)	25,9 (95% CI: 22,74; 28,32)	303	<b>333</b>	<b>0,75 (0,64; 0,88); p = 0,0003</b>
<b>Końcowa, opisowa analiza (data odcięcia danych 31.12.2014), z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z grupy kontrolnej na leczenie T-DM1</b>					
ITT	29,9 (95% CI: 26,3; 34,1)	24,6 (95% CI: 22,7; 27,1)	303	278	<b>0,69 (0,59; 0,82); p &lt; 0,0001</b>

W pierwszej analizie interim stwierdzono istotne statystycznie (IS) mniejsze ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81), p = 0,0005.

W drugiej analizie interim (odcięcie danych 31 lipca 2012 r.) mediana okresu obserwacji wyniosła 19,1 (zakres: 0-40) miesięcy w grupie T-DM1 oraz 18,6 (zakres: 0-41) miesięcy w grupie kontrolnej. Mediana OS była IS (p < 0,001) większa u chorych z grupy leczonej T-DM1, w porównaniu do pacjentów otrzymujących lapatynib z kapecytabiną, odpowiednio 30,9 vs 25,1 miesiące. Ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było o 32% niższe u pacjentów z grupy interwencji, w porównaniu do kontroli, HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85).

Oszacowane prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wyniosło 85,2% (95% CI: 82,0%; 88,5%) u chorych, którzy otrzymywali T-DM1 oraz 78,4% (95% CI: 74,6%; 82,3%) w grupie lapatynibu i kapecytabiny. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio 64,7% (95% CI: 59,3%; 70,2%) oraz 51,8% (95% CI: 45,9%; 57,7%).

W ostatniej analizie OS (data odcięcia danych: 31 grudnia 2014 r.) mediana okresu obserwacji wyniosła 41,9 (IQR: 34,6; 50,7) miesiąca w grupie T-DM1 i 47,8 (IQR: 41,9; 55,5) miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana OS, podobnie jak dla drugiej analizy interim, była większa u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w

porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny, odpowiednio 29,9 vs 25,9 miesiąca. Ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było o 25% niższe u pacjentów z grupy interwencji w odniesieniu do grupy kontrolnej, HR = 0,75 (95% CI: 0,64; 0,88). Wyniki uwzględniające cenzorowanie chorych przechodzących z grupy lapatynibu + kapecytabiny na trastuzumab były podobne – HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,82);  $p < 0,0001$ .

### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie; EMILIA

Parametr	mediana PFS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p
	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
<b>Ocena niezależnej komisji</b>					
<b>Analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji</b>	9,6	6,4	265	304	<b>0,65 (0,55; 0,77); p &lt; 0,0001</b>
<b>Analiza bez czynników stratyfikacji</b>			bd.	bd.	<b>0,66 (0,56; 0,78); p &lt; 0,0001</b>
<b>Ocena badaczy</b>					
<b>Analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji</b>	9,4	5,8	bd.	bd.	<b>0,66 (0,56; 0,77); p &lt; 0,0001</b>
<b>Analiza bez czynników stratyfikacji</b>			bd.	bd.	<b>0,66 (0,57; 0,78); p &lt; 0,0001</b>

W głównej analizie (wykonanej przez niezależną zaślepioną komisję z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych) wykazano IS wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących T-DM1, w porównaniu do pacjentów leczonych terapią skojarzoną lapatynibem i kapecytabiną; mediany PFS wyniosły w grupach odpowiednio 9,6 vs 6,4 miesiące. Hazard względny dla tego porównania wskazywał na 35% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym punkcie czasowym w przypadku zastosowania T-DM1 w stosunku do leczenia kontrolnego, HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77) i wynik ten był IS,  $p < 0,0001$ .

Analiza wykonana przez badaczy była zgodna z wynikami uzyskanymi przez niezależną zaślepioną komisję. Mediany PFS wyniosły 9,4 vs 5,8 miesiące, odpowiednio w grupach interwencji oraz kontroli, a hazard względny z uwzględnieniem czynników stratyfikacji wyniósł 0,66 (95% CI: 0,56; 0,77),  $p < 0,0001$  (bez stratyfikacji HR = 0,66 [95% CI: 0,57; 0,78]).

### Odpowiedź na leczenie

Tabela 18. Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

Parametr	T-DM1 (N = 397)		Lapatynib + kapecytabiną (N = 389)		Ocena istotności MD/RB (95% CI)	RD (95% CI)*
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
objektywna odpowiedź	173	43,6% (38,6%; 48,6%)	120	30,8% (26,3%; 35,7%)	<b>MD = 12,7 (6,0; 19,4); p &lt; 0,001; RB = 1,41 (1,17; 1,70) p = 0,0003</b>	<b>0,13 (0,06; 0,19) NNT = 8 (6; 17) p = 0,0002</b>
odpowiedź całkowita	4	1,0%	2	0,5%	RB = 1,95 (0,36; 10,59) p = 0,4370	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4262
odpowiedź częściowa	169	42,6%	118	30,3%	<b>RB = 1,40 (1,18; 1,66) p = 0,0001</b>	<b>0,16 (0,08; 0,23) NNT = 7 (5; 13) p &lt; 0,0001</b>

Terapia T-DM1 skutkowała zwiększeniem odsetka chorych uzyskujących objektywną odpowiedź na leczenie, w porównaniu do terapii kontrolnej: 43,6% vs 30,8%, różnica wynosiła 12,7 (95% CI: 6,0; 19,4) punktów procentowych i była IS ( $p < 0,001$ ). Czas trwania objektywnej odpowiedzi na leczenie również był dłuższy u chorych otrzymujących T-DM1 (mediana 12,6 [95% CI: 8,4; 20,8] miesięcy) niż u chorych z grupy kontrolnej (mediana 6,5 [95% CI: 5,5; 7,2] miesięcy).

Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami w częstości występowania odpowiedzi całkowitej (1,0% vs 0,5%, interwencja vs kontrola), natomiast częstość odpowiedzi częściowej (składającej się w głównej mierze na odpowiedź objektywną, z uwagi na małą częstość odpowiedzi całkowitej) różniła się IS pomiędzy grupami (42,6% vs 30,3%).

Tabela 19. Korzyść kliniczna (CBR); T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA

Parametr	T-DM1			Lapatynib + kapecytabina			RB (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n	% (95% CI)	N	n	% (95% CI)		
Korzyść kliniczna (CBR)	397	231	58,2 (53,3; 63,1)	389	172	44,2 (39,2; 49,2)	1,32 (1,14; 1,51) p = 0,0001	0,14 (0,07; 0,21) NNT = 8 (5; 15) p < 0,0001

Korzyść kliniczną stwierdzano częściej u chorych otrzymujących T-DM1, niż u pacjentów leczonych lapatynibem skojarzonym z kapecytabiną: 58,2% vs 44,2%. Obliczona korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,32 (95% CI: 1,14; 1,51) i była IS.

### Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs) – ocena objawów choroby

#### Czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby

Tabela 20. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA

Liczba pacjentek z pogorszeniem objawów choroby (%)		mediana czasu do pogorszenia objawów [miesiące]		HR (95% CI); p
T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
<b>Analiza ze stratyfikacją</b>				
246/450 (54,7%)	257/445 (57,8%)	7,1	4,6	0,796 (0,667; 0,951); p = 0,0121
<b>Analiza uwzględniająca wpływ brakujących pomiarów</b>				
bd.	bd.	6,0	4,3	0,788 (95% CI: 0,660; 0,941); p = 0,0089
<b>Analiza uwzględniająca zakłócenia wynikające z opóźnionego raportowania objawów choroby</b>				
bd.	bd.	6,6	4,2	0,820 (95% CI: 0,686; 0,979); p = 0,0286

Pogorszenie objawów choroby obserwowano nieco rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1 (54,7% pacjentek) niż u chorych z grupy kontrolnej (57,8%). Mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby była znacznie dłuższa u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych które otrzymywały skojarzenia lapatynib + kapecytabina: 7,1 vs 4,6 miesiące. Obserwowane różnice były IS i wykazano, że ryzyko pogorszenia objawów choroby w danym czasie jest IS niższe u pacjentek leczonych T-DM1 w stosunku do kontroli: HR = 0,796 (95% CI: 0,667; 0,951), p = 0,0121. Dodatkowe analizy wrażliwości wykonane przez autorów badania potwierdziły te obserwacje: 6,0 vs 4,3 miesiące (mediana T-DM1 vs kontrola), HR = 0,788 (95% CI: 0,660; 0,941), p = 0,0089 dla analizy uwzględniającej wpływ brakujących pomiarów oraz 6,6 vs 4,2 miesiące, HR = 0,820 (95% CI: 0,686; 0,979), p = 0,0286 dla analizy uwzględniającej zakłócenia wynikające z opóźnionego raportowania objawów choroby.

#### Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby

Tabela 21. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA

T-DM1			Lapatynib + kapecytabina			RB (95% CI)	RD (95% CI)*
N	n	% (95% CI)	N	n	% (95% CI)		
450	249	55,3% (50,7%; 60,0%)	445	220	49,4% (44,7%; 54,2%)	1,12 (0,99; 1,27) p = 0,0782; p = 0,0842^	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,0770

Klinicznie istotną poprawę objawów choroby obserwowano częściej u chorych, które otrzymywały T-DM1 (55,3%) niż u chorych z grupy kontrolnej (49,4%), obserwowane różnice nie osiągnęły IS (p = 0,0842 dla analizy ze stratyfikacją na region, liczbę wcześniejszych chemioterapii, zajęcie narządów).

#### Zmiana wyniku TOI-PFB

Tabela 22. Różnica w zmianie wyniku TOI-PFB; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA

Punkt czasowy pomiaru	T-DM1 vs kontrola MD (95% CI); p
12. tydzień	1,30 (-0,15; 2,74); p = 0,0783
24. tydzień	0,86 (-0,83; 2,55); p = 0,3195
36. tydzień	1,28 (-0,67; 3,15); p = 0,2023
W momencie zakończenia leczenia	1,07 (-0,59; 2,73); p = 0,2068

W publikacji Welslau 2014 przedstawiono informacje na temat różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku TOI-PFB od wartości wyjściowej do określonego punktu czasowego. Zaznaczono, że w większości rozpatrywanych punktów czasowych wynik wskazywał na korzyść T-DM1 (wyjątek stanowiły punkty czasowe w

48. tygodniu leczenia oraz rok po zakończeniu leczenia, których w publikacji Welslau 2014 nie przedstawiono), niemniej w żadnym z tych punktów czasowych różnice wobec grupy kontrolnej nie były IS.

#### Ocena podskali oceniającej dobrostan fizyczny pacjenta

**Tabela 23. Ocena podskali PWB kwestionariusza FACT-B, mierzących fizyczne objawy związanych ze zdarzeniami niepożądanymi; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA**

Oceniany objaw	T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina MD (95% CI)			
	6 tydzień	12 tydzień	18 tydzień	24 tydzień
Brak energii	<b>0,22 (0,09; 0,35)</b>	0,13 (-0,01; 0,27)	0,12 (-0,03; 0,27)	<b>0,19 (0,02; 0,36)</b>
Obecność nudności	<b>0,32 (0,21; 0,43)</b>	<b>0,15 (0,03; 0,27)</b>	0,07 (-0,06; 0,20)	0,15 (-0,01; 0,30)
Niemожność spełniania obowiązków rodzinnych	<b>0,23 (0,11; 0,36)</b>	0,11 (-0,02; 0,23)	0,03 (-0,11; 0,18)	0,07 (-0,09; 0,23)
Obecność bólu	<b>0,13 (0,01; 0,25)</b>	0,06 (-0,07; 0,19)	0,03 (-0,11; 0,18)	0,04 (-0,12; 0,21)
Zaniepokojenie niepożądanymi efektami leczenia	<b>0,58 (0,44; 0,72)</b>	<b>0,42 (0,27; 0,56)</b>	<b>0,41 (0,25; 0,57)</b>	<b>0,34 (0,16; 0,52)</b>
Poczucie bycia chorym	<b>0,31 (0,19; 0,43)</b>	<b>0,23 (0,10; 0,35)</b>	<b>0,16 (0,03; 0,30)</b>	0,13 (-0,02; 0,28)
Konieczność pozostawania w łóżku	<b>0,17 (0,05; 0,28)</b>	<b>0,19 (0,07; 0,31)</b>	0,03 (-0,10; 0,16)	0,04 (-0,11; 0,18)

W analizie podskali PWB (z ang. Physical Well-Being) wykazano istotne klinicznie (i statystycznie) różnice między grupami dla elementu „zaniepokojenie niepożądanymi efektami leczenia”, które wskazywały na korzyść terapii T-DM1 w tygodniach 6-24. W pozostałych elementach podskali również odnotowano wyniki wskazujące na korzyść terapii T-DM1, jednak ocena różnic między grupami nie była IS dla każdego punktu czasowego.

#### Czas do niepowodzenia leczenia

**Tabela 24. Czas do niepowodzenia leczenia; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA**

mediana TTF[miesiące]		Liczba zdarzeń (%)		HR (95% CI); p
T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
7,9	5,8	bd.	bd.	<b>0,703 (0,602; 0,820)</b>

Zastosowanie T-DM1 w porównaniu do kontroli IS wydłużało czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia – mediana tego czasu wyniosła odpowiednio 7,9 vs 5,8 miesięcy, natomiast hazard względny obliczony dla tego porównania wyniósł 0,703 (95% CI: 0,602; 0,820).

#### Czas do wystąpienia progresji objawów

**Tabela 25. Czas do wystąpienia progresji objawów – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA**

Mediana [miesiące]		HR (95% CI)
T-DM1 (n = 45)	Lapatynib + kapecytabina (n = 50)	
7,2	5,5	0,696 (0,328; 1,476); p = 0,3378

Nie odnotowano IS różnic w medianie czasu do wystąpienia progresji objawów wśród chorych leczonych T-DM1 vs lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną 7,2 vs 5,5 miesięcy, HR = 0,696 (95% CI: 0,328; 1,476); p = 0,3378.

#### **RCT TH3RESA – trastuzumab emtanzyna vs wybór lekarza, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i lapatynibem**

##### Przeżycie całkowite (OS)

**Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA**

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%) zgonów	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%) zgonów	Mediana (95% CI) [mies.]	
<b>Analiza ITT</b>							
<b>Analiza główna</b>							
ITT	404	221 (54,7%)	22,7 (19,4; 27,5)	198	117 (59,1%)	15,8 (13,5; 18,7)	<b>0,68 (0,54; 0,85); p = 0,0007</b>
<b>Analiza wrażliwości (pacjentki cenzorowane w momencie cross-over)</b>							
ITT	404	bd.	22,7 (19,4; 27,5)	198	bd.	15,6 (12,5; 22,5)	<b>0,58 (0,43; 0,77); p = 0,0002</b>

W analizowanym okresie czasu odsetek zgonów był niższy wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do pacjentek poddanych terapii jednym ze schematów leczenia systemowego wybranych przez lekarza (54,7% vs 59,1%). Mediana całkowitego przeżycia w grupie T-DM1 wyniosła 22,7 miesiący i była dłuższa od analogicznego wskaźnika w grupie TPC (15,8 mies.). Roczne przeżycie całkowite, estymowane funkcją Kaplana-Meiera na etapie oceny śródkresowej (Krop 2014) wyniosło 68,6% (95% CI: 59,9; 77,3) w grupie T-DM1 i 56,9% (95% CI: 42,2; 71,6) w grupie TPC. Analogiczny wskaźnik dla 6 miesięcy wyniósł 90,9% (95% CI: 87,8; 94,0) i 78,3% (95% CI: 71,5; 85,2) odpowiednio w grupie T-DM1 i TPC. Ostateczna analiza hazardu względnego (Krop 2017) wykazała IS zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych T-DM1, o 32% w porównaniu do grupy kontrolnej; HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85); p = 0,0007. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka uzyskany wynik jest także istotny klinicznie.

Wyniki analizy wrażliwości (post-hoc), w której obserwacje chorych w grupie kontrolnej, u których po progresji choroby doszło do zmiany leczenia na T-DM1, zostały ucięte w momencie cross-over, były spójne z wynikami analizy głównej i potwierdziły IS i klinicznie poprawę całkowitego przeżycia u chorych w grupie T-DM1; HR = 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77); p = 0,0002.

### Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Tabela 27. Przeżycie bez progresji (PFS); w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%) zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%) zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
<b>Analiza ITT</b>							
ITT	404	219 (54,2%)	6,2 (5,59; 6,87)	198	129 (65,2%)	3,3 (2,89; 4,14)	<b>0,53 (0,42; 0,66); p &lt; 0,0001</b>

Analiza populacji ITT wykazała IS wydłużenie czasu przeżycia bez progresji wśród pacjentek otrzymujących trastuzumab emtanzynę w porównaniu z chorymi z grupy TPC; HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66); p < 0,0001. Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu związane ze stosowaniem T-DM1 o 47% jest wynikiem klinicznie istotnym. Mediana PFS w grupie T-DM1 była dłuższa niż w grupie TPC; 6,2 (95% CI: 5,59; 6,87) vs 3,3 (95% CI: 2,89; 4,14).

### Odpowiedź na leczenie

Tabela 28. Obiektywna odpowiedź na leczenie; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA

Populacja	T-DM1		TPC		RB (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Pacjentki z chorobą mierzalną w momencie kwalifikacji do badania	345	108 (31,3%)	163	14 (8,6%)	<b>3,64 (2,16; 6,16) p &lt; 0,0001</b>	<b>0,23 (0,16; 0,29) NNT = 5 (4; 7) p &lt; 0,0001</b>

Wśród pacjentek z mierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia badania, 108 (31,3%) z 345 chorych z grupy T-DM1 osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie ocenioną wg RECIST v.1.1 w porównaniu z 14 pacjentami (8,6%) spośród 163 chorych z grupy TPC. Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi w toku leczenia T-DM1 było ponad trzykrotnie wyższe niż w trakcie standardowego leczenia systemowego, a wynik był IS; RB = 3,64 (95% CI: 2,16; 6,16). Niska wartość NNT wskazuje także na istotność kliniczną opisanego wyniku; NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

### Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

U chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania T-DM1 (N = 108) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,6; 10,5), natomiast u chorych z odpowiedzią w grupie TPC (N = 14) mediana DoR nie została osiągnięta.

### Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)

#### Poprawa stanu zdrowia/jakości życia pacjenta w ocenie wg EORTC QLQ-C30

Tabela 29. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy objawowej, funkcjonalnej i ogólnego stanu zdrowia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA

Punkt końcowy	T-DM1 N = 303	TPC N = 121	RB (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
<b>Istotna klinicznie poprawa w skalach objawowych</b>				

Punkt końcowy	T-DM1 N = 303	TPC N = 121	RB (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Zmęczenie	207 (68,3%)	69 (57,0%)	<b>1,20 (1,01; 1,42)</b> p = 0,0403	<b>0,11 (0,01; 0,22)</b> NNT = 9 (5; 97) p = 0,0310
Nudności/wymioty	80 (26,4%)	19 (15,7%)	<b>1,68 (1,07; 2,65)</b> p = 0,0248	<b>0,11 (0,03; 0,19)</b> NNT = 10 (6; 40) p = 0,0102
Ból	165 (54,5%)	68 (56,2%)	0,97 (0,80; 1,17) p = 0,7426	-0,02 (-0,12; 0,09) p = 0,7442
Duszność	125 (41,3%)	28 (23,1%)	<b>1,78 (1,25; 2,53)</b> p = 0,0013	<b>0,18 (0,09; 0,27)</b> NNT = 6 (4; 12) p = 0,0001
Bezsenna	161 (53,1%)	55 (45,5%)	1,17 (0,94; 1,46) p = 0,1681	0,08 (-0,03; 0,18) p = 0,1517
Utrata apetytu	98 (32,3%)	38 (31,4%)	1,03 (0,76; 1,40) p = 0,8522	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8512
Zaparcia	99 (32,7%)	32 (26,4%)	1,24 (0,88; 1,73) p = 0,2205	0,06 (-0,03; 0,16) p = 0,1974
Biegunka	56 (18,5%)	15 (12,4%)	1,49 (0,88; 2,53) p = 0,1393	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1032
<b>Istotna klinicznie poprawa w skalach funkcjonalnych</b>				
Funkcjonowanie fizyczne	121 (39,9%)	48 (39,7%)	1,01 (0,78; 1,30) p = 0,9600	0,00 (-0,10; 0,11) p = 0,9599
Pełnienie ról społecznych	157 (51,8%)	49 (40,5%)	<b>1,28 (1,00; 1,63)</b> p = 0,0457	<b>0,11 (0,01; 0,22)</b> NNT = 9 (5; 109) p = 0,0329
Funkcjonowanie emocjonalne	169 (55,8%)	60 (49,6%)	1,12 (0,92; 1,38) p = 0,2625	0,06 (-0,04; 0,17) p = 0,2488
Funkcjonowanie poznawcze	133 (43,9%)	41 (33,9%)	1,30 (0,98; 1,71) p = 0,0696	0,10 (0,00; 0,20) p = 0,0525
Funkcjonowanie społeczne	167 (55,1%)	58 (47,9%)	1,15 (0,93; 1,42) p = 0,1961	0,07 (-0,03; 0,18) p = 0,1808
<b>Istotna klinicznie poprawa w skali ogólnego stanu zdrowia</b>				
Ogólny stan zdrowia	175 (57,8%)	57 (47,1%)	1,23 (0,99; 1,52) p = 0,0595	<b>0,11 (0,00; 0,21)</b> p = 0,0466

Ocena PROs na podstawie danych z badania TH3RESA wykazała, że leczenie T-DM1 zamiast inną, wybraną przez lekarza terapią systemową, związane jest z IS wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości objawów choroby w postaci zmęczenia [RB = 1,20 (95% CI: 1,01; 1,42); NNT = 9 (95% CI: 5; 97)], nudności i wymiotów [RB = 1,68 (95% CI: 1,07; 2,65); NNT = 10 (95% CI: 6; 40)] oraz duszności [RB = 1,78 (95% CI: 1,25; 2,53); NNT = 6 (95% CI: 4; 12)]. Ponadto chorzy w grupie T-DM1 częściej niż pacjentki w grupie TPC uzyskiwali wynik świadczący o istotnej klinicznie poprawie w obszarze jakości życia związanym z pełnieniem ról społecznych; różnica na granicy IS [RB = 1,28 (95% CI: 1,00; 1,63), p = 0,0457; NNT = 9 (95% CI: 5; 109)].

Odsetek pacjentek wykazujących istotną klinicznie poprawę wskaźnika ogólnego stanu zdrowia był liczbowo wyższy w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy TPC, ale różnica nie spełniła przyjętych kryteriów IS. IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami nie stwierdzono także w pozostałych podskalach objawowych i funkcjonalnych EORTC QLQ-C30.

#### Czas do progresji dolegliwości bólowych (EORTC QLQ-BM22, zużycie leków opioidowych)

**Tabela 30. Czas do progresji dolegliwości bólowych, wg oceny zużycia leków opioidowych i kwestionariusza EORTC QLQ-BM22; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA**

Punkt końcowy	T-DM1		TPC		HR (95% CI)
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Czas do progresji dolegliwości bólowych	297	2,9	117	3,6	1,115 (0,819; 1,517); p = 0,4952

Czas do progresji dolegliwości bólowych był zbliżony w grupach T-DM1 i TPC. Różnica nie była IS. Ponadto w cytowanej pracy podano informację, że średnie nasilenie bólu wg oceny w kwestionariuszu EORTC QLQ-BM22 nie wykazywało klinicznie istotnych zmian w przebiegu badania.

### **Badania bez randomizacji**

#### **Przeżycie wolne od progresji choroby**

**Tabela 31. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1**

Badanie	Rodzaj oceny	N	Mediana PFS [miesiące]
<b>Populacja ogólna badań</b>			
<i>Burris 2011</i>	ocena niezależnej komisji	108	4,6 (95% CI: 3,9; 8,6)
	ocena badaczy	108	4,6 (95% CI: 4,1; 6,0)
<i>Gupta 2013</i>	ocena badaczy	51	4,3 (95% CI: 4,0; 6,7)
<i>Krop 2012</i>	ocena niezależnej komisji	110	6,9 (95% CI: 4,2; 8,4)
	ocena badaczy	110	5,5 (95% CI: 4,2; 7,9)
<b>Populacja z potwierdzoną nadekspresją HER2</b>			
<i>Burris 2011</i>	ocena niezależnej komisji	74	8,2 (95% CI: 4,4; NO)
<i>Krop 2012</i>	ocena niezależnej komisji	80	7,3 (95% CI: 4,6; 12,3)

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).

#### **Odpowiedź na leczenie**

**Tabela 32. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1**

Badanie	Ocena	N	CR	PR	StD	PD	ON	BDO
<i>Burris 2011</i>	niezależna komisja	112	0 (0%)	29 (25,9%)	55 (49,1%)	22 (19,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
	badacze	112	4 (3,6%)	38 (33,9%)	44 (39,3%)	22 (19,6%)	5 (4,5%)	4 (3,6%)
<i>Krop 2012</i>	niezależna komisja	110	0 (0%)	38 (34,5%)	bd.	bd.	–	–

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.

**Tabela 33. Odpowiedź obiektywna na leczenie, czas trwania odpowiedzi i korzyść kliniczna w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1**

Badanie	Ocena	N	ORR (95% CI)	mediana DoR (95% CI) [miesiące]	CBR (95% CI)
<b>Populacja ogólna badań</b>					
<i>Burris 2011</i>	niezależna komisja	112	25,9% (18,4%; 34,4%)	NO (6,2; NO)	bd.
	badacze	112	37,5% (28,6%; 46,6%)	9,4 (7,0; NO)	bd.
<i>Gupta 2013</i>	badacze	51	25,5% (15,2%; 38,5%)	9,3 (4,7; NO)	39,2% (25,8%; 53,1%)
<i>Krop 2012</i>	niezależna komisja	110	34,2% (23,5%; 45,4%)	7,2 (95% CI: 4,6; NO)	48,2% (38,8%; 57,9%)
	badacze	110	32,7% (24,1%; 42,1%)	9,7 (7,1; NO)	bd.
<b>Populacja z potwierdzoną nadekspresją HER2</b>					
<i>Burris 2011</i>	niezależna komisja	74	33,8% (23,2%; 44,9%)	bd.	bd.
	badacze	74	47,3% (35,6%; 59,3%)	bd.	bd.



Badanie	Ocena	N	ORR (95% CI)	mediana DoR (95% CI) [miesiące]	CBR (95% CI)
Gupta 2013	badacze	38	34,2% (20,1%; 51,4%)	bd.	bd.
Krop 2012	niezależna komisja	80	41,3% (30,4%; 52,8%)	bd.	bd.

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).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

### RCT EMILIA – trastuzumab emtanzyna vs lapatynib + kapecytabina, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami

#### Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie i poważne

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – dowolne, ciężkie i poważne; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Diéras 2017)

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
AEs ogółem†	490	474 (96,7%)	488	478 (98,0%)	0,99 (0,97; 1,01) p = 0,2373	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2366
AEs w ≥3 stopniu nasilenia (poważne)	490	233 (48%)	488	291 (60%)	<b>0,80 (0,71; 0,90)</b> p = 0,0002	<b>-0,12 (-0,18; -0,06)</b> NNT = 9 (6; 18) p = 0,0001
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	490	91 (19%)	488	99 (20%)	0,92 (0,71; 1,18) p = 0,4980	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4977
▪ zaburzenia żołądkowo-jelitowe	490	31 (6%)	488	16 (3%)	<b>1,93 (1,07; 3,48)</b> p = 0,0290	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNH = 33 (18; 267) p = 0,0254
▪ zakażenia i zarażenia	490	15 (3%)	488	26 (5%)	0,57 (0,31; 1,07) p = 0,0813	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0767
▪ zaburzenia oddechowe, kłatki piersiowej i śródpiersia	490	16 (3%)	488	7 (1%)	2,28 (0,94; 5,48) p = 0,0667	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0582
▪ zaburzenia ogólne oraz w miejscu podania	490	9 (2%)	488	15 (3%)	0,60 (0,26; 1,35) p = 0,2166	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2111
▪ zaburzenia układu nerwowego	490	10 (2%)	488	9 (2%)	1,11 (0,45; 2,70) p = 0,8239	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8238

Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem występowały z podobną częstością wśród chorych otrzymujących T-DM1 (96,7%) oraz u chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną (98,0%) – nie wykazano IS różnic w ryzyku względnym wystąpienia ZN między tymi grupami, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01), p = 0,2373. Z kolei ryzyko wystąpienia poważnych ZN (w ≥ 3. stopniu nasilenia) było mniejsze o 20% u chorych leczonych T-DM1, w porównaniu do chorych leczonych lapatynibem/kapecytabiną, a obserwowane różnice były IS: RR = 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90), p = 0,0002. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 9 (95% CI: 6; 18), co oznacza że lecząc chorych T-DM1 zamiast skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ZN w ≥ 3. stopniu ciężkości.

Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania ciężkich (*serious*) ZN ogółem (p = 0,4980) oraz w większości takich zdarzeń dotyczących poszczególnych układów narządów. Jedynie ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych było IS, dwukrotnie większe dla T-DM1 w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 6% vs 3%, RR = 1,93 [95% CI: 1,07; 3,48], p = 0,0290, NNH = 33 [95% CI: 18; 267]).

#### Zdarzenia niepożądane, bez względu na stopień nasilenia

Ogółem, w badaniu EMILIA najczęściej obserwowano ZN 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 (trzy najczęściej występujące AEs) 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%). Nudności występowały z podobną częstością w obu grupach i nie stwierdzono IS różnic w ryzyku ich wystąpienia ( $p = 0,1244$ ). Ryzyko wystąpienia biegunki oraz wymiotów było istotnie niższe wśród chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej, odpowiednio  $RR = 0,32$  (95% CI: 0,27; 0,37),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 2$  (95% CI: 2; 3) oraz  $RR = 0,68$  (95% CI: 0,54; 0,84),  $p = 0,0005$ ,  $NNT = 11$  (95% CI: 7; 23). Z kolei, zmęczenie oraz trombocytopenia występowały IS częściej wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do kontroli:  $RR = 1,24$  (95% CI: 1,04; 1,49),  $p = 0,0171$ ,  $NNH = 14$  (95% CI: 8; 75) w przypadku zmęczenia oraz  $RR = 10,67$  (95% CI: 6,26; 18,19),  $p < 0,0001$ ,  $NNH = 4$  (95% CI: 4; 5) w przypadku trombocytopenii.

### Zdarzenia niepożądane w $\geq 3$ . stopniu nasilenia

W badaniu EMILIA częstość występowania zdarzeń niepożądanych w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia była stosunkowo niska i zbliżona między rozpatrywanymi grupami. W obrębie kategorii „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” stwierdzono istotne różnice między grupami dla ryzyka wystąpienia trombocytopenii (która jednocześnie była najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia w grupie T-DM1, 14,3%), występującej IS częściej u chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej,  $RR = 34,86$  (95% CI: 8,60; 141,35),  $p < 0,0001$ ,  $NNH = 8$  (95% CI: 6; 10). W kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” IS częściej wśród chorych leczonych T-DM1 stwierdzano neuropatię obwodową:  $RR = 8,96$  (95% CI: 1,14; 70,48),  $p = 0,0371$ ,  $NNH = 62$  (95% CI: 35; 266). Z kolei w kategorii „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” jedyne istotne różnice odnotowano w przypadku zdarzenia zatorowość płucna i występowało ono IS rzadziej wśród chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do grupy kontrolnej:  $RR = 0,05$  (95% CI: 0,00; 0,90),  $p = 0,0419$ ,  $NNT = 55$  (95% CI: 33; 170). Podobnie, istotne różnice w ryzyku wystąpienia ZN odnotowane w kategorii „Zaburzenia żołądka i jelit” wskazywały na korzyść T-DM1 – w grupie tej istotnie rzadziej niż w kontrolnej obserwowano nudności,  $RR = 0,31$  (95% CI: 0,10; 0,93),  $p = 0,0374$ ,  $NNT = 55$  (95% CI: 29; 473), biegunkę,  $RR = 0,09$  (95% CI: 0,04; 0,17),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 6$  (95% CI: 5; 7), wymioty,  $RR = 0,21$  (95% CI: 0,08; 0,54),  $p = 0,0013$ ,  $NNT = 26$  (95% CI: 17; 57) oraz zapalenie błon śluzowych,  $RR = 0,09$  (95% CI: 0,01; 0,70),  $p = 0,0212$ ,  $NNT = 49$  (95% CI: 30; 149). W obrębie kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” istotne różnice między analizowanymi grupami stwierdzono w ryzyku wystąpienia zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, który stwierdzano IS rzadziej u chorych z grupy T-DM1:  $RR = 0,01$  (95% CI: 0,00; 0,09),  $p = 0,0003$ ,  $NNT = 6$  (95% CI: 5; 7). Ostatnią kategorią, w której odnotowano IS różnice między ocenianymi grupami w ryzyku wystąpienia ZN były „Badania diagnostyczne” – odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia zwiększonej aktywności AST u chorych leczonych T-DM1 w stosunku do kontroli,  $RR = 3,13$  (95% CI: 1,35; 7,26),  $p = 0,0078$ ,  $NNH = 33$  (95% CI: 20; 107).

### Zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi)

Tabela 35. Zgony z powodu AEs; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Diéras 2017)

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgon z powodu AE (AEs 5 st.)	490	4 (0,8%)	488	5 (1,0%)	0,80 (0,22; 2,95) p = 0,7336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7331
Zgon uznany za związany z leczeniem (TRAEs 5 st.)	490	3 (0,6%)	488	2 (0,4%)	1,00 (0,20; 4,91) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9960
<b>Zgony z powodu poszczególnych AEs (AEs w 5. stopniu nasilenia)</b>						
Encefalopatia metaboliczna	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Sepsa neutropeniczna	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Ostra białaczka szpikowa	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Choroba wieńcowa	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Śpiączka	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Wodogłowie	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI) p = 0,4992	RD (95% CI) p = 0,4776
	N	n (%*)	N	n (%)		
Niewydolność wielonarządowa	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)		

W grupie T-DM1 odnotowano 4 (0,8%) zgony spowodowane ZN (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, wodogłowia, 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 IS różnic między grupami zarówno w ryzyku wystąpienia AEs skutkujących zgonem ( $p = 0,7336$ ), jak i zgonów związanych z leczeniem ( $p = 0,9960$ ).

### **RCT TH3RESA – trastuzumab emtanzyna vs wybór lekarza, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i lapatynibem**

#### **Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie i poważne**

Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – dowolne, ciężkie i poważne; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA

Punkt końcowy	T-DM1 N = 403	TPC N = 184	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
AEs ogółem	377 (93,5%)	163 (88,6%)	1,06 (1,00; 1,12) p = 0,0649	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0606
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	102 (25,3%)	41 (22,3%)	1,14 (0,83; 1,56) p = 0,4319	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4201
AEs w $\geq 3$ stopniu nasilenia (poważne)	161 (40,0%)	87 (47,3%)	0,84 (0,70; 1,03) p = 0,0886	-0,07 (-0,16; 0,01) p = 0,0968

Co najmniej jedno ZN wystąpiło u większości pacjentek w grupach T-DM1 i TPC (93,5% vs 88,6%). Różnica nie była IS. Ze zbliżoną częstością odnotowywano także występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (25,3% vs 22,3%). Różnica nie była IS. Poważne ZN (tj. w co najmniej 3. stopniu nasilenia) występowały u 40,0% i 47,3% chorych, odpowiednio w grupach T-DM1 i TPC; różnica nie była IS.

#### **Zdarzenia niepożądane, bez względu na stopień nasilenia**

W grupie T-DM1 IS rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały zaburzenia hematologiczne w postaci neutropenii [RR = 0,35 (95% CI: 0,23; 0,55); NNT = 8 (95% CI: 5; 14)], gorączki neutropenicznej [RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53); NNT = 29 (95% CI: 16; 134)] i leukopenii [RR = 0,37 (95% CI: 0,16; 0,89); NNT = 27 (95% CI: 14; 3572)], przy istotnym zwiększeniu ryzyka małopłytkowości [RR = 5,41 (95% CI: 2,55; 11,48); NNH = 6 (95% CI: 5; 9)].

W zakresie zaburzeń serca u chorych w grupie T-DM1 IS rzadziej niż w grupie TPC stwierdzano zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego [RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,93); NNT = 27 (95% CI: 13; 878)]. Także obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o  $\geq 15\%$  p.p., do wartości  $< 50\%$  było obserwowane liczbowo rzadziej w grupie T-DM1, a przypadków obniżenia LVEF do  $< 40\%$  w ogóle nie odnotowano.

W odniesieniu do zaburzeń żołądkowo-jelitowych, leczenie T-DM1 istotnie rzadziej, w porównaniu do kontrolnej terapii systemowej, związane było z biegunką [RR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82); NNT = 11 (95% CI: 7; 36)] i bólem brzucha [RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,00),  $p = 0,0483$ ; NNT = NNT = 20 (95% CI: 10; 273)], natomiast częściej w grupie T-DM1 występowały nudności [RR = 1,60 (95% CI: 1,19; 2,16); NNH = 8 (95% CI: 5; 18)], wymioty [RR = 2,09 (95% CI: 1,28; 3,44); NNH = 10 (95% CI: 7; 23)] i suchość w ustach [RR = 11,64 (95% CI: 2,87; 47,31); NNH = 9 (95% CI: 7; 13)].

W kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w grupie T-DM1 odnotowano IS zmniejszenie ryzyka łysienia w porównaniu z grupą TPC [RR = 0,21 (95% CI: 0,10; 0,44); NNT = 12 (95% CI: 8; 26)].

W pozostałych kategoriach klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA u pacjentek leczonych trastuzumabem emtanzyną obserwowano IS zwiększenie ryzyka następujących ZN względem grupy TPC: hipokaliemia [RR = 3,42 (95% CI: 1,22; 9,58); NNH = 19 (95% CI: 12; 52)]; zawroty głowy [RR = 2,44 (95% CI: 1,04; 5,72); NNH = 22 (95% CI: 12; 101)]; krwa-wienia z nosa [RR = 4,37 (95% CI: 2,05; 9,33); NNH = 8 (95% CI: 6; 13)]; ból stawów [RR = 3,48 (95% CI: 1,70; 7,12); NNH = 10 (95% CI: 7; 17)]; ból kończyn [RR = 2,23 (95% CI: 1,11; 4,47); NNH = 17 (95% CI: 10; 60)]; ból głowy [RR = 2,05 (95% CI: 1,34; 3,15); NNH = 8 (95% CI: 6; 16)].

#### **Zdarzenia niepożądane w $\geq 3$ . stopniu nasilenia**

W grupie T-DM1 IS rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały zaburzenia hematologiczne w 3. lub 4. stopniu nasilenia: neutropenia [RR = 0,16 (95% CI: 0,08; 0,32); NNT = 8 (95% CI: 6; 13)], gorączka neutropeniczna [RR

= 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53); NNT = 29 (95% CI: 16; 134)] oraz leukopenia [RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,93); NNT = 46 (95% CI: 22; 442)]. Jednocześnie ryzyko żadnego z powikłań hematologicznych o analizowanym nasileniu nie zostało IS zwiększone w wyniku leczenia T-DM1 w porównaniu ze stosowaniem TPC.

Leczenie T-DM1 nie było związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń serca w 3. lub 4. stopniu nasilenia w porównaniu do ryzyka w grupie kontrolnej. W analizowanych stopniach nasilenia notowano jedynie pojedyncze przypadki niewydolności serca i zmniejszenia frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego.

W zakresie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, leczenie T-DM1 istotnie rzadziej, w porównaniu do kontrolnej terapii systemowej, związane było z biegunką [RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,64); NNT = 28 (95% CI: 15; 186)].

W pozostałych kategoriach klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami T-DM1 i TPC w odniesieniu do zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

### Zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane ze ZN)

Tabela 37. Zgony z powodu AEs; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Zgony z powodu AEs ogółem</b>						
Zgon z powodu AE (AEs 5 st.)	403	9 (2,2%)	184	3 (1,6%)	1,37 (0,38; 5,00) p = 0,6339	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6121
Zgon uznany za związany z leczeniem (TRAEs 5 st.)	403	3 (1,0%)	184	1 (0,5%)	1,83 (0,21; 16,23) p = 0,5889	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5402

W grupie T-DM1 odnotowano 9 zgonów (2,2%) z powodu AEs. 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 nieznaną przyczyną. W grupie TPC wystąpiły trzy zgony (1,6%) związane z AEs, 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 IS.

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 niekardiogennej obrzęku płuc).

### Badania bez randomizacji

Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1

Zdarzenie niepożądane	Burris 2011 (N = 112)	Gupta 2013 (N = 51)	Krop 2012 (N = 110)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	bd.	51 (100%)	bd.
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	bd.	4 (7,8%)	bd.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki	6 (5,4%)	bd.	18 (16,4%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 (3,6%)	2 (6,5%)	7 (6,4%)
Zgon	3 (2,7%)	0 (0%)	3 (2,7%)

ZN odnotowano u większości chorych uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych, ale w większości przypadków nie były one ciężkie – takie ZN przedstawiono w próbie Gupta 2013 i wystąpiły one u około 8% chorych. Częstość przerywania leczenia spowodowana ZN 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 ZN w analizowanych badaniach było zmęczenie (62%-65% chorych), nudności (około 37%-65% chorych), oraz trombocytopenia (około 35%-38%).

### **Zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4**

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

## **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

### **4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

#### **Badania rzeczywistej praktyki klinicznej**

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) oraz jedno 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.

#### **Przeżycie całkowite:**

- w dwóch próbach mediana OS była zbliżona i wyniosła 17,8 (95% CI: 14,2; 22) i 20 (95% CI: 14; 26) miesięcy (odpowiednio Okines 2017 i Vici 2017); w dwóch innych badaniach – Fabi 2017 i Jacot 2016 mediana ta nie została osiągnięta,
- najdłuższe przeżycie całkowite występowało u pacjentów, którzy otrzymywali T-DM1 w 2. linii leczenia choroby przerzutowej, a najkrótsze w chorych leczonych nim w 5. lub dalszej linii, odpowiednio 26 (95% CI: 15,6; 36,3) i 16 (95% CI: 10; 21) miesięcy (Vici 2017),
- u pacjentów z przerzutami do mózgu występującymi w momencie włączenia do badania mediana OS była krótsza niż w populacji ogólnej, odpowiednio 16 (95% CI: 12; 19) vs 20 (95% CI: 14; 26) miesięcy w próbie Vici 2017 i 15,3 (95% CI: 4,7; nie osiągnięta) vs 17,8 (95% CI: 14,2; 22) w badaniu Okines 2017 (nie podano informacji o IS tych różnic),
- nie stwierdzono w medianie OS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 17 (95% CI: 11; 22) vs 22 (95% CI: 14; 29) miesiące,  $p = 0,27$  (Vici 2017),
- prawdopodobieństwo 2-letniego i rocznego przeżycia wyniosło 61% i 58% (odpowiednio Fabi 2017 i Jacot 2016),
- odsetek zgonów był IS i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG (HR = 2,28 [95% CI: 1,41; 3,68],  $p = 0,001$ ), tych uzyskujących korzyść kliniczną (HR = 1,60 [95% CI: 1; 2,57],  $p = 0,05$ ) oraz chorych bez przerzutów do mózgu (HR = 3,83 [95% CI: 2,42; 6,06],  $p < 0,0001$ ) (Vici 2017).

#### **Przeżycie wolne od progresji:**

- mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 6-7 miesięcy (Fabi 2017, Vici 2017 i Yardley 2015),
- podobna mediana PFS występowała u pacjentów z przerzutami do mózgu – 6,1 (95% CI: 5,2; 18,3) miesiąca w badaniu Jacot 2016, 7 (95% CI: 5,4; 8,6) miesiąca w próbie Fabi 2017, 6 (95% CI: 4; 8) miesiąca w badaniu Vici 2017 i 6,9 (95% CI: 2,7; 12,3) miesiąca w próbie Yardley 2015; w badaniu Fabi 2017 podano, że nie ma istotnych różnic w medianie przeżycia bez progresji między chorymi bez i z przerzutami do mózgu,  $p = 0,059$ ,
- nie stwierdzono istotnych różnic pod względem mediany PFS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 4 (95% CI: 2; 7) vs 6 (95% CI: 5; 7) miesięcy,  $p = 0,13$  (Vici 2017),

- odsetek pacjentów bez zdarzenia progresji był IS i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG, HR = 2,21 (95% CI: 1,64; 2,98),  $p < 0,0001$  (Vici 2017),
- najdłuższa mediana przeżycia wolnego od progresji choroby występowała u pacjentów leczonych T-DM1 w 3. linii leczenia choroby przerzutowej – w próbie Fabi 2017 wyniosła ona 12,0 (95% CI: 9,7; 16,3) miesięcy, a w ba-daniu Vici 2017 11 (95% CI: 6; 16) miesięcy,
- odsetki rocznego i dwuletniego przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosły odpowiednio 33% (zakres: 18-50%) i 17% (zakres: 4-38%) (Jacot 2016) – dane te potwierdza analiza podgrupy takich chorych z próby Fabi 2017, w której prawdo-podobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji wyniosło 37%.

#### Odpowiedź na leczenie:

- całkowitą odpowiedź na leczenie T-DM1 w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej uzyskało od 2,3% do 7,8% pacjentów (Fabi 2017, Okines 2017, Vici 2017 i Yardley 2015),
- w populacji pacjentów z przerzutami do mózgu żaden chory nie uzyskał całkowitej odpowiedzi (Jacot 2016 i podgrupa z badania Yardley 2015),
- częściową odpowiedź na leczenie T-DM1 32,2% pacjentów w próbie Fabi 2017, 44% w badaniu Jacot 2016 (chorzy z przerzutami), 27,5% w próbie Okines 2017, 38,8% w badaniu Vici 2017 i 23,% oraz 27,3% w próbie Yardley 2015 (odpowiednio chorzy bez i z przerzutami do mózgu),
- progresję choroby odnotowano u około jednej trzeciej (29,7-36,2%) pacjentów (Fabi 2017, Vici 2017 i Yardley 2015),
- mediana utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosła 18,4 (zakres: 4-69,4) tygodnia (Jacot 2016),
- obiektywna odpowiedź na terapię T-DM1 występowała u 36,2-44,5% pacjentów z badań retrospektywnych (Fabi 2017, Okines 2017 i Vici 2017 oraz chorzy z przerzutami do mózgu z próby Jacot 2016), podczas gdy w próbie prospektywnej Yardley 2015 wynosiła ona 25,6% w populacji ogólnej i 27,3% w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu,
- nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości takiej odpowiedzi w zależności od linii leczenia T-DM1 oraz miejsca występowania choroby, odpowiednio  $p = 0,28$  i  $p = 0,95$  (Vici 2017),
- częstość ORR i CBR nie różniła się IS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 40,2% (95% CI: 26,4%; 54,4%) vs 44,3% (95% CI: 37,5%; 51,2%),  $p = 0,75$  oraz 48,9% (95% CI: 34,6%; 63,2%) vs 60,1% (95% CI: 55,4%; 66,4%),  $p = 0,22$  (Vici 2017),
- korzyść kliniczną odnotowano u 53,5% i 59,2% chorych w badaniach Fabi 2017 i Vici 2017, uwzględniających populację ogólną i 59% pacjentów w badaniu Jacot 2016, oceniającym chorych z przerzutami do mózgu – w prospektywnej próbie Yardley 2015 odsetek ten był niższy i wyniósł on 35,5% w populacji ogólnej i 40,9% u chorych z przerzutami do mózgu,
- wskaźnik kontroli choroby (DCR, z ang. disease control rate) wyniósł 63,8% (Fabi 2017).

#### Bezpieczeństwo

W badaniu Dzimitrowicz 2016 przedstawiono jedynie informacje odnośnie ZN prowadzących do przerwania leczenia, które odnotowano u 7 (9,0%) chorych. Z kolei w próbie Okines 2017 podano jedynie informacje dotyczące występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu. Ogółem, wśród 23 pacjentów z przerzutami odnotowano opisywane zdarzenie u 3 (13,0%) chorych. W przypadku 2 pacjentów były to zdarzenia śmiertelne, u trzeciego zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy stanu zdrowia.

Wśród ogólnych zdarzeń wymieniano przerwanie leczenia z powodu ZN (5,1% chorych w badaniu Yardley 2015) oraz ZN prowadzące do zmniejszenia otrzymanej dawki leku, które odnotowano u 13,5% chorych w badaniu Fabi 2017 oraz u 18,1% w badaniu Yardley 2015. Z kolei w próbie Jacot 2016 raportowano, że żaden z pacjentów nie wymagał zmniejszenia otrzymanej dawki leku; tylko u 1 (2,6%) wystąpiła konieczność opóźnienia podania leku.

W przypadku poszczególnych ZN bez względu na stopień, najczęściej raportowano astenię (33% chorych w badaniu Fabi 2017) oraz zmęczenie (33,2%-50,7% pacjentów), nudności (38,1% w badaniu Yardley 2015 oraz 16,8% w badaniu Vici 2107) oraz wzrost aktywności transaminaz – wystąpił on u 30,4% chorych z badania Vici 2017, 28,2% pacjentów z próby Jacot 2016 oraz u 9,2% chorych z próby Fabi 2017. Stosunkowo często raportowano również małopłytkowość (15,4%-25,7%) lub ogólnie zmniejszenie liczby płytek krwi (26,5%).

W badaniach Fabi 2017, Jacot 2016 oraz Vici 2017 ZN  $\geq 3$  stopnia nasilenia lub większym występowały rzadko, w większości przypadków nie przekraczając progu 2%. W próbie Fabi 2017 najczęściej obserwowano małopłytkowość (2,6%), a w badaniach Jacot 2016 oraz Vici 2017 – zmęczenie (odpowiednio u 2,6% i 2,0%

chorych). W badaniu Yardley 2015 przedstawiono bardziej szczegółowe dane i ZN  $\geq 3$  stopnia nasilenia również występowały rzadko, nie przekraczając w większości przypadków 5%. Podobnie jak w pozostałych badaniach, najczęściej obserwowano zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego – małopłytkowość lub zmniejszą liczbę płytek krwi u 10,2% chorych, małopłytkowość u 7,9% chorych, oraz niedokrwistość i neutropenię u odpowiednio 3,7% oraz 1,4% chorych. Często obserwowano również zaburzenia oka, takie jak zespół suchego oka (9,3%) oraz nasilone łzawienie (5,1%). Stosunkowo często obserwowano zmęczenie (zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania), które wystąpiło u 4,7% chorych oraz w obrębie badań diagnostycznych, zwiększoną aktywność AST (3,7%).

Zaburzenia czynności serca (Yardley 2015) w stopniu 3 lub wyższym odnotowano u 4 (1,9%) chorych (spośród 14 u których ogólnie wystąpiły takie zaburzenia). Wszystkie te zdarzenia odnotowano w 3-4 stopniu nasilenia – nie wystąpiły zgony z przyczyn sercowych.

Zgony raportowano rzadko w ocenianych badaniach. W próbie Okines 2017 podano, że w wyniku występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu zmarło 2/22 (8,7%) chorych. W badaniu Yardley 2015 z kolei odnotowano 3 (1,4%) zgony: 2 pacjentów z obecnymi wyjściowo przerzutami do płuc zmarło w wyniku niewydolności oddechowej; 1 pacjent, z niską liczbą płytek krwi (2 stopień nasilenia) i znanym przerzutem do mózgu, zmarł z powodu krwotoku mózgowego, uznanego przez badacza za niezwiązanego z ocenianym leczeniem.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu emtanzyny oceniono w badaniach klinicznych u 1871 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

- najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u  $> 0,5\%$  pacjentów) były krwawienia, gorączka, duszność, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość, ból brzucha i wymioty;
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem trastuzumabu emtanzyny ( $\geq 25\%$ ) były: nudności, zmęczenie, i ból głowy. Większość zgłoszonych działań niepożądanych było w 1. lub 2. stopniu nasilenia toksyczności.
- najczęstszymi ( $> 2\%$ ) działaniami niepożądanymi w stopniu  $\geq 3$ . według kategorii (ang. NCI-CTCAE) National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events były małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz, niedokrwistość, neutropenia, zmęczenie, hipokaliemia, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz krwawienia.

###### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u 1871 pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną, przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji MedDRA uwzględniając podstawowe klasy układowo-narządowe (SOC) oraz kategorie częstości. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy oraz klas układowo-narządowych (SOC) częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Działania niepożądane zgłaszano zgodnie z kryteriami toksyczności NCI-CTCAE.

Tabela 39. Tabelaryczna lista działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych T-DM1 (ChPL Kadcyla)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie układu moczowego	–	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość	neutropenia, leukopenia	–
Zaburzenia układu immunologicznego	–	nadwrażliwość na produkt leczniczy	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia	–	–

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci	–
Zaburzenia oka	–	zespół suchego oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie	–
Zaburzenia serca	–	dysfunkcja lewej komory	–
Zaburzenia naczyniowe	krwawienia	nadciśnienie tętnicze	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa, kaszel, duszność	–	zapalenie płuc (ILD)
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha	niestrawność, krwawienie dziąseł	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	–	hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, guzowaty przerost regeneracyjny, nadciśnienie wrotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, bóle mięśni	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	zmęczenie, gorączka, osłabienie, dreszcze	obrzęki obwodowe	wynacznienie w miejscu iniekcji
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	–
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	–	reakcje związane z wlewem	–

Źródło: ChPL Kadcyla

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA**

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Kadcyla.

Na stronach internetowych European Medicines Agency (EMA) podano informację, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (występujących u więcej niż 25% pacjentów) związanych ze stosowaniem preparatu Kadcyla należały: nudności, zmęczenie, oraz bóle głowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: krwawienia, gorączkę, duszność, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość, bóle brzucha oraz wymioty.

Źródło: EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla> (dostęp: 28.12.2018).

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1780 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii preparatem Kadcyla (dane do listopada 2018 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (n = 442), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. investigations) (n = 338), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 318) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 264).

Źródło: EudraVigilance <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#> (dostęp: 28.12.2018).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 3 228 chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1 180), badania diagnostyczne (n = 592), zaburzenia żołądka i jelit (n = 495), zaburzenia układu nerwowego (n = 493), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 489), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy (n = 317).

Źródło: WHO-UMC <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 28.12.2018).



Na stronach FDA odnaleziono dane podkreślające, że nie można stosować preparatu Kadcyla na zmianę lub jednocześnie z trastuzumabem. Wskazano na konieczność monitorowania stężenia bilirubiny w surowicy oraz frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia serca przed rozpoczęciem leczenia i podaniem każdej kolejnej dawki, a w razie stwierdzenia toksyczności redukcją dawki. Zaznaczono, że stosowanie trastuzumabu emtanzyny może prowadzić do śmierci płodu lub wystąpienia wad wrodzonych.

FDA opublikowało także komunikat dla pracowników służby zdrowia podkreślający konieczność stosowania w systemach elektronicznych związanych z leczeniem farmakologicznym zarówno nazwy handlowej, jak i chemicznej analizowanego leku, w celu uniknięcia pomylenia z trastuzumabem, którego dawkowanie i schemat leczenia jest inny, co potencjalnie stwarza zagrożenia dla pacjentów.

Źródło: FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125427s033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125427s033lbl.pdf) (dostęp: 28.12.2018).

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350733.htm> (dostęp: 28.12.2018).

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, Wnioskodawca przedstawił wyniki 17 prac: Laakmann 2017, Ma 2016, Shen 2016, Martinez 2016, Mendes 2015, Schramm 2015, Zhu 2015, Yu 2015, Carrigan 2014, Dhillon 2014, Giordano 2014, Patel 2014, Boyraz 2013, Nachtnebel 2013, Nielsen 2013, Sendur 2013 oraz Yan 2017. Cztery przeglądy zawierają metaanalizę wyników badań pierwotnych odnalezionych w procesie wyszukiwania systematycznego – Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017. Dla przeglądu systematycznego opracowań wtórnych przyjęto brak ograniczeń w stosunku do wyboru komparatora.

Badania wtórne zostały ocenione wg skali AMSTAR 2. Jakość metodologiczna przeglądów Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017 została oceniona na krytycznie niską. W przypadku opracowań Shen 2016 i Yu 2015 ocenę zdeterminowały brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego publikacji i omówienia jego wpływu na wyniki przeglądu oraz przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych w wyłącznie jednej bazie danych (PubMed). W żadnym z przeglądów nie podano informacji o rejestracji protokołu badania przed wykonaniem przeglądu. Jakość metodologiczna PS bez metaanaliz oceniono na krytycznie niską (9 z 13), niską (2 z 13) i umiarkowaną (1 z 13). Powtarzającym się we wszystkich przeglądach ograniczeniem (z wyjątkiem Giordano 2014) był brak informacji o protokole określającym metodologię przeprowadzenia przeglądów.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis PS zawierających metaanalizę (opis PS bez metaanaliz znajduje się w AW rozdz. 1.3.). Wyniki przedstawionych analiz wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 40. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizami; Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017; T-DM1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Ma 2016</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 w leczeniu chorych na HER2+ BC.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No LQ12H16002) oraz Science and Technology Plan Projects of Huzhou (No 2013GZ13).</p>	<p>• <u>Przeгляд systematyczny i metaanaliza:</u> Przeszukane bazy danych: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China Science and Technology Journal Database, the Wanfang Database, China Journal Net.</p> <p>Dodatkowo ClinicalTrials.gov (badania w toku), referencje publikacji przeglądanych w pełnym tekście, opracowania wtórne, artykuły doktoranckie, aktualne raporty <i>European Cancer Conference</i> i <i>American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Word Conference on Breast Cancer</i>.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 08.2015.</p>	<p>Do PS łącznie włączono 8 publikacji raportujących wyniki sześciu badań klinicznych.</p> <p>Liczba włączonych badań dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T-DM1 w monoterapii lub skojarzeniu z pertuzumabem:</b> 6 badań: <i>TH3RESA</i> (publikacja <i>Krop 2014</i>), <i>EMILIA</i> (publikacje <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>), <i>Krop 2012</i>, <i>TDM4258g</i> (publikacja <i>Burriss 2011</i>) i niespełniające kryteriów niniejszego przeglądu badanie <i>TDM4450g</i> (publikacja <i>Perez 2014</i>, <i>Hurvitz 2013</i>) oraz <i>Miller 2014</i></li> <li>• <b>lapatynib z kapecytabiną (LC):</b> 1 (badanie <i>EMILIA</i>,</li> </ul>	<p><u>Wyniki metaanalizy:</u></p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <p><b>T-DM1</b> vs komparatory (<b>trastuzumab, docetaksel, lapatynib, kapecytabina, terapia hormonalna</b>)</p> <p>Analizę skuteczności wykonano za pomocą oceny <b>OS, PFS, ORR</b> na podstawie badań <i>Hurvitz 2013</i>, <i>TH3RESA</i> (<i>Krop 2014</i>), <i>TDM4258g</i> (<i>Burriss 2011</i>), <i>EMILIA</i> (<i>Verma 2012</i>), <i>TDM4374g</i> (<i>Krop 2012</i>), <i>Welslau 2014</i>, <i>Perez 2014</i>, <i>Miller 2014</i> – z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie, wyniki nie zostaną tutaj przedstawione.</p>	<p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała niską częstość występowania AEs u pacjentów poddanych terapii T-DM1.</p> <p>Wniosków dotyczących skuteczności na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie należy odnosić do niniejszego raportu ze względu na włącznie danych z niespełniających jego kryteriów badań.</p> <p>Zagadnienia wymagające rozwinięcia w kolejnych badaniach to identyfikacja biomarkerów wskazujących pacjentów mających największe szanse na odniesienie korzyści ze stosowania T-DM1, mechanizmy oporności na T-DM1 oraz zbadanie</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>Ramy czasowe przeszukiwania: od 1980 – do 05.08.2015.</p> <p>Kryteria językowe: angielski i chiński</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: T-DM1</li> <li>• <u>Komparator</u>: trastuzumab, docetaksel, lapatyn b, kapecytabina, terapia hormonalna.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy na HER2+ BC, wcześniej leczeni trastuzumabem, antracyklinami, taksanami, kapecytabiną, karboplatyną, lapatynibem, terapią endokrynologiczną i radioterapią.</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: II i III fazy, RCT i nie-RCT z grupą kontrolną, włączające ≥ 10 pacjentów</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska</li> </ul>	<p>publikacje: <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>) Badania włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>TDM4450g</i> – nieodpowiednia populacja: T-DM1 stosowany jako pierwsza linia leczenia (w PS błędnie podano, że w badaniu uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia)</li> <li>• <i>Miller 2014</i> – nieodpowiednia interwencja: T-DM1 + pertuzumab</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p><b>Bezpieczeństwo T-DM1 vs komparatory (trastuzumab, docetaksel, lapatynib, kapecytabina, terapia hormonalna)</b></p> <p>W PS analizie poddano <b>najczęściej występujące AEs</b> na podstawie badań <i>TDM4450g (Hurvitz 2013)</i>, <i>TH3RESA (Krop 2014)</i>, <i>EMILIA (Verma 2012)</i>.</p> <p><b>Niehematologiczne AEs:</b></p> <p>Wykonano ocenę różnic częstości występowania następujących <b>niehematologicznych AEs</b>: biegunka, zmęczenie, nudności, wymioty, duszność, wzrost aktywności AST i ALT, z których dla następujących uzyskano wynik istotny statystycznie:</p> <p>Na korzyść T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Biegunka</b>: OR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,61), p = 0,005</li> <li>• <b>Wymioty</b>: OR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,98), p = 0,04</li> </ul> <p>Na korzyść komparatorów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zmęczenie</b>: OR = 1,29 (95% CI: 1,04; 1,59), p = 0,02</li> <li>• <b>Wzrost aktywności AST</b>: OR = 3,33 (95% CI: 1,43; 7,76), p = 0,005</li> <li>• <b>Wzrost aktywności ALT</b>: OR = 2,90 (95% CI: 1,20; 7,01), p = 0,02</li> </ul> <p>Niehematologiczne ogółem i pozostałe AEs (nudności, duszność) – NS</p> <p><b>Hematologiczne AEs:</b></p> <p>Wykonano ocenę różnic częstości występowania następujących <b>hematologicznych AEs</b>: neutropenia, neutropenia z gorączką, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, z których dla następujących uzyskano wynik istotny statystycznie:</p> <p>Na korzyść T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenia</b>: OR = 0,25 (95% CI: 0,09; 0,73), p = 0,01</li> <li>• <b>Gorączka neutropeniczna</b>: OR = 0,06 (95%CI: 0,01; 0,30), p = 0,0008</li> <li>• <b>Leukopenia</b>: OR = 0,22 (95%CI: 0,08; 0,57), p = 0,002</li> </ul> <p>Na korzyść komparatorów:</p>	<p>optymalnej dawki i metody dozowania T-DM1.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Trombocytopenia:</b> OR = 8,50 (95% CI: 3,96; 18,24), p &lt; 0,00001</li> </ul> Hematologiczne AEs ogółem i pozostałe hematologiczne AEs (niedokrwistość) – NS	
<p><b>Shen 2016</b></p> <p>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności T-DM1 w terapii zaawansowanego HER2+ BC.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach finansowania raportu.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Przeгляд systematyczny i metaanaliza:</b> Przeszukane bazy danych: PubMed. Data wyszukiwania: 06.2015. Ramy czasowe przeszukiwania: od bd – do 06.2015. Kryteria językowe: brak ograniczeń</li> <li><b>Oceniana interwencja:</b> T-DM1</li> <li><b>Komparator:</b> trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza</li> <li><b>Oceniana populacja:</b> chorzy na zaawansowanego lub przerzutowego HER2+ BC, w 1. i kolejnych liniach leczenia</li> <li><b>Rodzaj badań:</b> I, II i III fazy, RCT i jednoramienne</li> <li><b>Ocena AMSTAR 2:</b> wiarygodność krytycznie niska</li> </ul>	<p>Do PS włączono łącznie 9 badań klinicznych dot. T-DM1.</p> <p>Liczba włączonych do PS badań spełniających kryteria niniejszego raportu: 4 [TDM4258g (publikacja: <i>Burris 2011</i>), <i>TH3RESA</i> (publ kacja: <i>Krop 2014</i>), <i>Krop 2012</i>, <i>EMILIA</i> (publ kacja: <i>Verma 2012</i>)]</p> <p>Badania włączone do PS i niespełniające kryteriów niniejszego raportu: 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Krop 2010</i> – niewłaściwa metodyka: badanie i fazy w schemacie eskalacji dawki</li> <li><i>Beeram 2012</i> – niewłaściwa interwencja: T-DM1 podawany w schemacie 1 na tydzień</li> <li><i>Yamamoto 2015</i> – niewłaściwa metodyka: badanie i fazy</li> <li><i>Hurvitz 2013</i> – niewłaściwa populacja: chore wcześniej nieleczone żadnym systemowym leczeniem</li> <li><i>Miller 2014</i> – niewłaściwa interwencja: T-DM1 + pertuzumab</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania, które spełniałoby kryteria włączenia niniejszego raportu, i które nie zostało w nim uwzględnione.</p>	<p>Wyniki metaanalizy:</p> <p><b>Skuteczność</b></p> <p><b>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS</b> (na podstawie <i>Hurvitz 2013</i>, <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>), z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie, wyniki nie zostaną tutaj przedstawione</li> <li><b>OS</b> (na podstawie <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>): OR = 0,60 (95% CI: 0,48; 0,75), p &lt; 0,00001, model <i>fixed</i></li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p>Wykonano oddzielnie metaanalizy dla badań z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej:</p> <p><u>Wynik metaanalizy badań z grupą kontrolną (<i>Hurvitz 2013</i>, <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>):</u></p> <p><b>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza)</b></p> <p><b>AEs, częstość występowania</b></p> <p>Model <i>fixed</i>, OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zmęczenie:</b> OR = 1,288 (95% CI: 1,041; 1,593), p = 0,020</li> <li><b>Nudności:</b> NS</li> <li>Model <i>random</i>, OR (95% CI)</li> <li><b>Niedokrwistość:</b> NS</li> <li><b>Wzrost aktywności transaminaz:</b> OR = 4,040 (95% CI: 1,429; 11,427), p = 0,008</li> <li><b>Trombocytopenia:</b> OR = 8,500 (95% CI: 3,964; 18,226), p = 0,000</li> </ul> <p><b>AEs &gt; 3 stopnia, częstość występowania</b></p> <p>Model <i>fixed</i>, OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Niedokrwistość:</b> NS</li> <li><b>Zmęczenie:</b> NS</li> <li>Model <i>fixed</i>, OR (95% CI)</li> </ul>	<p>T-DM1 jest względnie bezpiecznym i skutecznym lekiem stosowanym w terapii zaawansowanego lub przerzutowego HER2+ BC, także wśród pacjentów, u których przerzuty do mózgu były bezobjawowe i wcześniej leczone oraz u których wystąpiła oporność na leczenie trastuzumabem.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wzrost aktywności transaminaz:</b> NS</li> <li>• <b>Nudności:</b> NS</li> <li>• <b>Trombocytopenia:</b> OR = 7,271 (95% CI: 1,098; 48,133), p = 0,040</li> </ul> <p>Wynik metaanalizy badań bez grupy kontrolnej (z ang. <u>single-arm study</u>) (Krop 2010 i Beeram 2012, Yamamoto 2015, Burris 2011, Miller 2014, z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie (różne dawkowanie, populacje lub występowanie T-DM1 w skojarzeniu), wyniki nie zostaną tutaj przedstawione)</p>	
<p><b>Yu 2015</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-HER2 BC.</p> <p>Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa:</u> Przeszukane bazy danych: MEDLINE via PubMed oraz Clinicaltrials.gov (do 1 marca 2014).</li> <li>• <u>Oceniana interwencja:</u> leki anty-HER2 (T-DM1, lapatinib, trastuzumab, pertuzumab, lapatinib + trastuzumab, pertuzumab + trastuzumab) oraz standardowe leczenie (chemioterapia lub terapia hormonalna)</li> <li>• <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na przerzutowego HER2+ BC</li> <li>• <u>Rodzaj badań:</u> badania RCT II lub III fazy</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska</li> </ul>	<p>Do PS włączono łącznie 25 publikacji dotyczących 21 badań.</p> <p>Liczba badań dot. T-DM1 włączonych do PS i spełniających kryteria niniejszego raportu: 1 [EMILIA (publikacja Verma 2012)]</p> <p>Badania dot. T-DM1 włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu: Hurvitz 2013</p>	<p>Wykonano metaanalizę prostą i NMA.</p> <p><b>Skuteczność</b></p> <p>Wyniki metaanalizy prostej:</p> <p>T-DM1 vs lapatinib + kapecytabina (na podstawie EMILIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OSR:</b> OR = 1,70 (95% CI: 1,32; 2,19)</li> <li>• <b>ORR:</b> OR = 1,73 (95% CI: 1,29; 2,32)</li> </ul> <p>Wyniki NMA:</p> <p>lapatinib + kapecytabina vs T-DM1 (na podstawie EMILIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OSR:</b> OR = 0,61 (95% CrI: 0,39; 0,94); IS</li> <li>• <b>ORR:</b> OR = 0,59 (95% CrI: 0,40; 0,85); IS</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p>Wyniki metaanalizy prostej:</p> <p>T-DM1 vs lapatinib + kapecytabina (na podstawie EMILIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wysypka:</b> OR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,47)</li> <li>• <b>zmęczenie:</b> OR = 1,40 (95% CI: 1,07; 1,83)</li> <li>• <b>biegunka:</b> OR = 0,11 (95% CI: 0,03; 0,49)</li> <li>• <b>nudności:</b> OR = 0,33 (95% CI: 0,03; 3,21)</li> <li>• <b>wymioty:</b> OR = 0,66 (95% CI: 0,235; 1,850)</li> </ul> <p>Wyniki NMA:</p> <p>lapatinib + kapecytabina vs T-DM1 vs (na podstawie EMILIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wysypka:</b> OR = 3,25 (95% CrI: 1,52; 6,14)</li> <li>• <b>zmęczenie:</b> OR = 0,78 (95% CrI: 0,30; 1,76)</li> <li>• <b>biegunka:</b> OR = 29,69 (95% CrI: 0,90; 153,65)</li> <li>• <b>nudności:</b> OR = 21,66 (95% CrI: 0,40; 108,27)</li> </ul>	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, że pod względem przeżycia ogólnego oraz częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie najskuteczniejszymi terapiami anty-HER2 w raku piersi są T-DM1 oraz pertuzumab podawany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksemem.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Yan 2017</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 w terapii przerzutowego HER2+ BC.</p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Shanghai Kongkou Commission of Science and Education (grant nr 2014–16) oraz Shanghai Hongkou District Centers for Disease Control and Prevention (grant nr jk2015-3)</p>	<p>•<u>Przegląd systematyczny i metaanaliza:</u> Przeszukane bazy danych: Pubmed, Web of Science oraz Embase (do 18 maja 2017) + piśmiennictwo włączonych publikacji.</p> <p>Kryteria językowe: brak ograniczeń</p> <p>•<u>Oceniana interwencja:</u> T-DM1 vs inne terapie anty-HER2</p> <p>•<u>Oceniana populacja:</u> chorzy na przerzutowego HER2+ BC, w wieku &gt; 18 lat</p> <p>•<u>Rodzaj badań:</u> badania RCT</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska</p>	<p>Do PS włączono łącznie 5 publikacji opisujących 4 badania.</p> <p>Liczba badań dot. T-DM1 włączonych do PS i spełniających kryteria niniejszego raportu: 2 [TH3RESA (publikacja: Krop 2014) i EMILIA (publikacja: Verma 2012 i Welslau 2014)]</p> <p>Badania dot. T-DM1 włączone do PS, niespełniające kryteriów niniejszego raportu: Perez 2017 i Hurwitz 2013</p>	<p>• <b>wymioty:</b> OR = 4,37 (95% CrI: 0,25; 12,33)</p> <p><b>Skuteczność</b></p> <p>Wyniki metaanalizy: T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina lub terapie stosowana wg uznania lekarza (na podstawie EMILIA [publikacja Verma 2012 i Welslau 2014] i TH3RESA [publikacja Krop 2014])</p> <p>• <b>PFS:</b> HR = 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81), p &lt; 0,05</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p>Wyniki metaanalizy: <b>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, trastuzumab + taksany, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza, T-DM1 + pertuzumab)</b></p> <p>• <b>zmęczenie:</b> RR = 1,19 (95% CI: 1,03; 1,37), p = 0,021</p> <p>• <b>zwiększona aktywność ALT:</b> RR = 2,47 (95% CI: 1,19; 5,16), p = 0,016</p> <p>• <b>zwiększona aktywność AST:</b> RR = 2,68 (95% CI: 1,40; 5,14), p = 0,003</p> <p>• <b>trombocytopenia:</b> RR = 7,46 (95% CI: 4,06; 13,70), p = 0,000</p> <p>• <b>biegunka:</b> RR = 0,34 (95% CI: 0,26; 0,47), p = 0,000</p> <p>• <b>wymioty:</b> RR = 0,72 (95% CI: 0,51; 1,00), p = 0,000</p> <p>• <b>neutropenia:</b> RR = 0,35 (95% CI: 0,18; 0,71), p = 0,049</p> <p>• <b>leukopenia:</b> RR = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,75), p = 0,003</p> <p>• <b>gorączka neutropeniczna:</b> RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,32), p = 0,014</p> <p>• <b>nudności:</b> RR = 0,94 (95% CI: 0,76; 1,16), p = 0,541</p> <p>• <b>anemia:</b> RR = 0,87 (95% CI: 0,51; 1,49), p = 0,612</p> <p>• <b>duszności:</b> RR = 0,78 (95% CI: 0,39; 1,56), p = 0,485</p>	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, że T-DM1 istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite u chorych na przerzutowego raka piersi HER2+. Zaznaczono, że jego stosowania wiąże się także z większą częstością niektórych AEs. Wskazano, że T-DM1 może być alternatywną opcją terapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2+, zwłaszcza u tych, którzy nie otrzymali wcześniej standardowego leczenia. Zalecono również konieczność przeprowadzenia dalszych badań z randomizacją.</p>

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych trastuzumabu emtanzyny (T-DM1; produkt leczniczy Kadcyla®) w monoterapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)*.”

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji - Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) stosowanej w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” wybrano:

- lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio lapatynibem (wykorzystano wyniki badania EMILIA, dla ramienia Lap+Kap skorygowane o efekt *crossover*, przy zastosowaniu metody RPSFT - ang. Rank Preserving Structural Failure Time);
- chemioterapia z wyboru lekarza (CTH), w monoterapii lub skojarzeniu, w populacji pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (wykorzystano wyniki badania TH3RESA).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 15-letni horyzont czasowy, który dla pacjentów, w przypadku ocenianego wskazania, odpowiada horyzontowi dożywniemu.

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w programie TreeAge Pro 2018 R1.0 modelu AUC (pole pod wykresem krzywych, ang. area under the curve), uprzednio skonstruowany na potrzeby oceny opłacalności pertuzumabu (Zlecenie 334/2013 w BIP AOTMiT). Przedstawiono dwa oddzielne modele, w którym porównywano T-DM1 z Lap + Kap i T-DM1 z CTH. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 7 dni. Wnioskodawca zastosował korektę połowy cyklu, zakładając, że zdarzenia mogą wystąpić średnio w połowie każdego cyklu modelu.

Model dostarczony przez Wnioskodawcę został przez autorów analizy dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie zużycia zasobów i kosztów (w tym kosztów związanych z leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego) oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej.

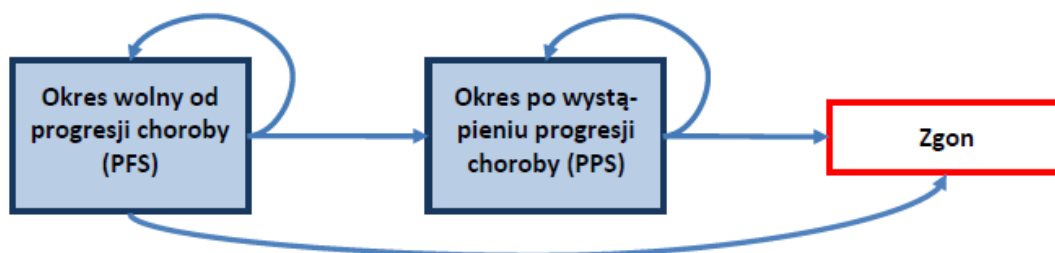
W modelu wyróżniono 3 stany wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- brak progresji choroby;
- progresję choroby;
- zgon.

Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od progresji. Po otrzymaniu leczenia (T-DM1 lub Lap+Kap; T-DM1 lub CTH), pacjent pozostaje w tym stanie aż do progresji choroby lub zgonu. Pacjent pozostaje w stanie

progresji choroby aż do wystąpienia zgonu. Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu (brak progresji, progresja lub zgon) przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności.

Rozkład modelowanej kohorty pacjentów, w zastosowanym modelu AUC, w poszczególnych stanach zdrowotnych określano w kolejnych cyklach w oparciu o przebieg krzywych PFS i OS. Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Podstawowe wartości dotyczące skuteczności tj. przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), dane na temat bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu emtanzyny oraz charakterystkę początkową kohorty, dla populacji pacjentów:

- nieleczonych uprzednio lapatynibem, dla porównania z lapatynibem stosowanym w skojarzeniu z kapecytabiną, wyznaczono na podstawie badania EMILIA;
- z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem, dla porównania z chemioterapią z wyboru lekarza (CTH), w monoterapii lub skojarzeniu (niezawierającej trastuzumabu), wyznaczono na podstawie badania TH3RESA.

Podstawowe dane wejściowe charakteryzujące kohortę: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby wyznaczono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta na podstawie odpowiednio wyników badania EMILIA i TH3RESA. Dla porównania T-DM1 z CTH uwzględniono opublikowane wyniki hazardu względnego dla PFS i OS z badania TH3RESA dla podgrupy pacjentów z ramienia TPC leczonych bez udziału trastuzumabu, ze względu na brak refundowania tego leku u pacjentów wcześniej leczonych trastuzumabem w chorobie zaawansowanej w Polsce.

Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badań poza ich horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS. Wyniki modelowania następnie zostały zaimplementowane do modelu.

Dopasowanie do wyników modelowania (dla krzywych Weibulla, log-logistycznej, logarytmiczno-normalnej, wykładniczej i uogólnionego rozkładu gamma) w zakresie OS oraz PFS autorzy analizy ocenili wg kryterium informacyjnego AIC (ang. Akaike information criterion), kryterium informacyjnego BIC (ang. Bayesian information criterion), oceny wizualnej oraz zasadności klinicznej długookresowych projekcji przeżycia. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej, a także w rozdziale 1.3.9. „Modelowanie przeżycia” analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

Tabela 41. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy - populacja badania EMILIA

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Populacja</b>		
Wiek [lata]	52,7	Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EMILIA
BSA – powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]		
Masa ciała [kg]		Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EMILIA
<b>Skuteczność kliniczna - przyjęte modele parametryczne</b>		
Przeżycie wolne od progresji choroby	T-DM1	Rozkład gamma
	Lap+Kap	
Przeżycie całkowite	T-DM1	
	Lap+Kap	

**Tabela 42. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy - populacja badania TH3RESA**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Populacja</b>		
Wiek [lata]	53,6	Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu TH3RESA (średni wiek ważony liczebnością grup; źródło: CSR TH3RESA)
BSA – powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]		
Masa ciała [kg]		Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu TH3RESA (średnia masa ciała ważona liczebnością grup; źródło: CSR TH3RESA)
<b>Skuteczność kliniczna – przyjęte modele parametryczne</b>		
Przeżycie wolne od progresji choroby	T-DM1	Rozkład Weibulla
	CTH	
Przeżycie całkowite	T-DM1	Rozkład logarytmiczno-normalny
	CTH	

**Uwzględnione koszty**

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty interwencji: leczenie anti-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).

Koszty interwencji

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Wnioskowana cena zbytu netto preparatu Kadcyla wynosi [redacted] za opak. dla dawki 100 mg oraz [redacted] za opak. dla dawki 160 mg. Świadczeniobiorca w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa płatnik publiczny). W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Kadcyla instrument podziału ryzyka. Szczegóły przedstawiono w rozdziale „3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania”.

W celu obliczenia średniego ważonego kosztu za miligram T-DM1, w analizie przyjęto, na podstawie wielkości sprzedaż poszczególnych fiolek na rynkach europejskich, iż udziały poszczególnych opakowań leku Kadcyla wyniosą [redacted] odpowiednio dla wielkości opakowań wynoszących 100 mg i 160 mg.

Koszty pozostałych leków uwzględnionych w modelu tj. lapatynibu, kapecytabiny oraz substancji czynnych wchodzące w skład CTH z wyboru lekarza oszacowano na podstawie informacji DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych poszczególnych leków. Uwzględnione schematy dawkowania leków są zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych, schematy dawkowania chemioterapii wyznaczono w oparciu o „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi” [PTOK 2014]. Koszt cyklu chemioterapii z wyboru lekarza obliczono jako średnią z kosztów cyklu poszczególnych schematów CTH.

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy wykorzystano krzywą czasu do zakończenia leczenia (TOT) do oszacowania kosztów leków w modelu w okresie pozostawania chorych w terapii. Dopasowano krzywe Weibulla do średniego czasu leczenia oraz średniej liczby podań przedstawionych w pełnym raporcie klinicznym z badania TH3RESA (dane nieopublikowane). Ze względu na brak danych dotyczących średniego czasu leczenia w badaniu EMILIA, krzywe Weibulla czasu pozostawania na terapii dopasowano przy założeniu jednakowej proporcji wartości oczekiwanej (średniej) i mediany czasu leczenia jak w ramieniu trastuzumabu emtanzyny w badaniu TH3RESA.

Koszty podania / przepisania leków

Koszt podania w trybie ambulatoryjnym (doustnej CTH z wyboru lekarza) oraz koszt jednodniowej hospitalizacji (podanie leków we wlewie dożylnym) oszacowano na podstawie danych NFZ.

Koszty podania lapatynibu przyjęto na podstawie nieopublikowanej analizy bazy danych NFZ Kozierekiewicz 2013 wykonanej pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej i wpływu na budżet leku Perjeta w 2013 roku. Przyjęto, iż pacjent będzie otrzymywał lapatynib w 42% przypadków w warunkach ambulatoryjnych oraz w 58% w ramach hospitalizacji.



Koszty monitorowania leczenia i diagnostyki

Koszt diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia lekami stosowanymi w ramach programu lekowego wyznaczono, jako koszt diagnostyki w obecnie funkcjonującym programie leczenia zaawansowanego raka piersi. Przyjęto jednakowe koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i schematem Lap+Kap. Koszty monitorowania leczenia i diagnostyki schematów chemioterapii z wyboru lekarza wyznaczono na podstawie „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia”

Koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia

Na podstawie danych NFZ, GUS oraz pracy Ługowska 2012 autorzy analizy oszacowali koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia toksyczności, w przypadku których zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania między T-DM1 i Lap+Kap oraz między T-DM1 i CTH. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z badań EMILIA i TH3RESA [odpowiednio Diéras 2017 i Krop 2017].

Koszty po wystąpieniu progresji choroby (dalsze aktywne leczenie, opieka paliatywna i hospicyjna)

Koszty po wystąpieniu progresji choroby wyznaczono na podstawie podgrupy 25 chorych, którzy przyjmowali lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną w ramach programu lekowego, z bazy danych NFZ dla grupy 2 385 chorych na raka piersi otrzymanej na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Koziarkiewiczem (dane nieopublikowane). W skład świadczeń po progresji zakwalifikowano między innymi leczenie aktywne kolejnych linii, leczenie hospicyjne oraz świadczenia specjalistyczne.

**Tabela 43. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty**

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
<b>Koszty leków</b>			
Cena zbytu netto bez RSS Kadcyla (trastuzumab emtanzyna)	100 mg		Dane Wnioskodawcy
	160 mg		
Cena hurtowa brutto z RSS/ bez RSS Kadcyla (trastuzumab emtanzyna)	100 mg		
	160 mg		
Koszt 1 mg leku Kadcyla z RSS/ bez RSS	100 mg		
	160 mg		
Koszt za 1 mg Lapatyn bu	0,210089		Komunikaty DGL
	0,258300		Obwieszczenie MZ
Koszt za 1 mg Kapecytabiny	0,003877		Komunikaty DGL
	0,008807		Obwieszczenie MZ
Koszt chemioterapia z wyboru lekarza – średnia za 1 cykl	506,93		Dane NFZ, PTOK 2014
<b>Koszt podania leków w 21-dniowym cyklu</b>			
T-DM1	486,72		W oparciu o wycenę świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”
Lap+Kap	327,72		W oparciu o wycenę świadczeń „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (58% przypadków) i „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (42% przypadków; na podst. analizy bazy <i>Koziarkiewicz 2013</i> )
CTH z wyboru lekarza	547,56		W oparciu o wycenę świadczeń „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (0,25 świadczeń/cykl) i „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A” (1,38 świadczeń / cykl)
<b>Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia na 3-tygodniowy cykl leczenia</b>			
Leki stosowane w ramach programu lekowego	158,58		Kod świadczenia 5.08.08.0000014. Nazwa świadczenia - Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi
Leki stosowane w ramach chemioterapii	186,56		5.08.05.0000008 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych <math>\geq 3</math>. stopnia</b>			
Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap)	T-DM1	453,73	Ługowska 2012, dane GUS, Statystyki JPG, Diéras 2017, Krop 2017
	Lap+Kap	1 169,18	
Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs CTH)	T-DM1	316,76	
	CTH	782,08	
<b>Koszty po wystąpieniu progresji choroby</b>			
Średni koszt miesięczny świadczeń występujących w historii pacjenta w okresie po progresji choroby	1 975,22		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie danych NFZ otrzymanych bezpośrednio od autora publikacji dr. Adama Kozierkiewicza (dane nieopublikowane)

### Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE (poprzez Pubmed) oraz Cochrane Library.

Wnioskodawca ostatecznie przyjął w analizie użyteczności uzyskane na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji z wykorzystaniem niepublikowanych danych EQ-5D-3L z poziomu pacjenta z badania TH3RESA.

Uwzględnienie kluczowych charakterystyk wyjściowych tj.: liczby wcześniejszych linii leczenia, zajęcie narządów trzewnych, pozwoliło na dostosowanie użyteczności dla populacji z mniej zaawansowaną chorobą, dzięki czemu użyteczności oparte na modelu TH3RESA wykorzystano również dla populacji badania EMILIA.

Odsetki pacjentów z obecnością poszczególnych czynników określono na podstawie charakterystyk wyjściowych oraz wyników badań klinicznych EMILIA (dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap) i TH3RESA (dla porównania T-DM1 vs CTH).

Wartości użyteczności pochodzące z badań Sherrill 2008 oraz Lloyd 2006 oraz skrajne wartości użyteczności w stanach przed progresji choroby oraz po progresji w oparciu o model TH3RESA uwzględniono w analizie wrażliwości. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji**

Parametr modelu	Współczynnik regresji	SE	p-value	95% LCL	95% UCL
Intercept (wyraz wolny)					
Progresja choroby					
Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych					
≤ 14 tyg. przed śmiercią					
> 14 i ≤ 28 tyg. przed śmiercią					
Zajęcie narządów trzewnych					
≤3 wcześniejsze linie leczenia					

**LCL** - dolna granica przedziału ufności; **UCL** - górna granica przedziału ufności

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej dla porównania T-DM1 vs Lap + Kap

Parametr	T-DM1	Lap+Kap
Koszt leczenia z RSS / bez RSS [PLN]	/ 421 659	115 396
w tym koszt substancji czynnej z RSS / bez RSS [PLN]		
Koszt inkrementalny z RSS / bez RSS [PLN]	/ 306 263	
Efekt [QALY]	2,269	1,740
Efekt inkrementalny [QALY]	0,529	
<b>ICUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]</b>	<b> / 579 059</b>	

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce terapii skojarzonej lapatynib + kapecytabina jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap wyniósł z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 579 059 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS.

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej dla porównania T-DM1 vs CTH

Parametr	T-DM1	CTH
Koszt leczenia z RSS / bez RSS [PLN]	/ 296 891	32 105
w tym koszt substancji czynnej z RSS / bez RSS [PLN]		
Koszt inkrementalny z RSS / bez RSS [PLN]	/ 264 786	
Efekt [QALY]	1,966	0,827
Efekt inkrementalny [QALY]	1,139	
<b>ICUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]</b>	<b> / 232 573</b>	

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce chemioterapii z wyboru lekarza jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania T-DM1 vs CTH wyniósł z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 232 573 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS.

dla scenariusza bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy przedstawiono w tabeli poniżej.

Oszacowane progowe ceny zbytu netto są jednakowe dla wariantu analizy z lub bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu dzielenia ryzyka. Przy szacowaniu ceny progowej przyjęto, że progowa cena za miligram substancji czynnej będzie jednakowa dla opakowania leku Kadcyla zawierającego 100 mg oraz 160 mg substancji czynnej.

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT wskazujących na przewagę T-DM1 w porównaniu do schematu LAP + KAP oraz CTH w zakresie przeżycia całkowitego, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Tabela 47. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy

Nazwa, zawartość opakowania, EAN	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [PLN]	
	T-DM1 vs Lap+Kap	T-DM1 vs CTH
Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044	██████████	██████████
Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051	██████████	██████████

## Komentarz analityka

W ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił aktualizację oszacowań z wykorzystaniem obowiązującego proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość tj. 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN). Jednakże nie dokonano aktualizacji pozostałych kosztów uwzględnionych w modelu (przykładowo, zgodnie z Komunikatem DGL z 05.12.2018 r. koszt ponoszony przez NFZ na refundowanie lapatynibu obniżył się o 4%). Dlatego w AWA postanowiono przedstawić pierwotne oszacowania Wnioskodawcy, które lepiej oddają różnicę w kosztach zastosowania porównywanych w modelu technologii lekowych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych przy ich stosowaniu, względem proggu wyznaczającego gotowość płatnika publicznego do płacenia za uzyskiwane QALY.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości oraz wybrane wyniki przedstawiono poniżej.

## T-DM1 vs Lap+Kap

Tabela 48. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy - T-DM1 vs Lap+Kap

Wariant analizy	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości
1a	Przeżycie całkowite (OS) – model parametryczny	Model gamma	Model log-logistyczny
1b			Model Weibulla
1c			Estymator KM + ekstrapolacja krzywą gamma
2	Przeżycie całkowite (OS) – uwzględnienie crossover z ramienia Lap+Kap na T-DM1	Tak	Nie (populacja ITT)
3a	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – model parametryczny	Model gamma	Model log-logistyczny
3b			Model log-normalny
3c			Estymator KM + ekstrapolacja krzywą gamma
4a	Czas pozostawania na leczeniu (TOT)	Model Weibulla	Zgodny z medianą czasu trwania leczenia
4b			Zgodny z czasem przeżycia bez progresji (TOT=PFS)
5	Dawkowanie leków	Planowe: T-DM1: 3,6 mg/kg; Lapatynib: 1 250 mg Kapecytabina: 2 000 mg/m <sup>2</sup>	Rzeczywiste z badania EMILIA: ██████████
6a	Powierzchnia ciała (BSA) i masa pacjentów	██████████	██████████
6b			██████████
7a	Koszty podania Lap+Kap / cykl 21-dn.	327,72 PLN	Oszacowanie minimalne: 108,16 PLN
7b			Oszacowanie maksymalne: 486,72 PLN
8	Ceny jednostkowe leków (Lap, Kap)	Realne wartości refundacji (z komunikatów NFZ): Lap: 0,210089 PLN/mg, Kap: 0,003877 PLN/mg	Urzędowe (limity finansowania z obwieszczenia MZ): Lap: 0,258300 PLN/mg, Kap: 0,008807 PLN/mg
9a	Koszty leczenia po progresji choroby	474,01 PLN / cykl tyg. modelu	Oszacowanie minimalne: 195,93 PLN
9b			Oszacowanie maksymalne: 728,32 zł
10a	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	T-DM1: 453,73 PLN Lap+Kap: 1 169,18 PLN	Oszacowanie minimalne: T-DM1 = 275,92 PLN; Lap+Kap = 843,21 PLN
10b			Oszacowanie maksymalne: T-DM1 = 633,44 PLN; Lap+Kap = 1 502,43 PLN
11a	Użyteczności stanów zdrowia – stan PFS	██████████	██████████
11b			██████████

Wariant analizy	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości
12a	Użyteczności stanów zdrowia – stan po progresji choroby	[redacted]	[redacted]
12b			[redacted]
13a	Użyteczności stanów zdrowia – źródło danych	Wieloczynnikowy model regresji w oparciu o dane EQ-5D z badania TH3RESA	Sherrill 2008: PFS – 0,66; progresja – 0,41
13b			Wieloczynnikowy model regresji [Lloyd 2006]:
14	Dodatkowe naliczenie utraty użyteczności z powodu AEs	Nie	Tak (na podst. modelu Lloyd 2006)
15a	Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5%
15b			koszty – 5%; wyniki – 0%
15c			koszty – 0%; wyniki – 0%
16a	Horyzont analizy	15 lat	10 lat
16b			20 lat

Tabela 49. Wybrane wyniki deterministycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy - T-DM1 vs Lap+Kap

Wariant analizy	Scenariusz analizy wrażliwości	ICUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]	Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej
-	Wariant podstawowy	[redacted] / 579 059	-
1a	OS - model log-logistyczny	[redacted]	[redacted]
1c	OS – KM + ekstrapolacja parametryczna	[redacted]	[redacted]
2	OS - bez uwzględnienia crossover	[redacted]	[redacted]
4a	Czas leczenia na poziomie mediany TOT	[redacted]	[redacted]
8	Ceny leków z obwieszczenia MZ (urzędowe)	[redacted]	[redacted]
13a	Użyteczności: Sherrill 2008	[redacted]	[redacted]
15b	Dyskontowanie: 5 i 0%	[redacted]	[redacted]

## T-DM1 vs CTH

Tabela 50. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy - T-DM1 vs CTH

Wariant analizy	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości
1a	Przeżycie całkowite (OS) – model parametryczny (T-DM1)	Model log-normalny	Model log-logistyczny
1b			Model Weibulla
1c			Estymator KM + ekstrapolacja krzywą wykładniczą
2a	Przeżycie całkowite (OS) – hazard względny zgonu (T-DM1 vs CTH)	HR = 0,43	Oszacowanie minimalne: HR = 0,28
2b			Oszacowanie minimalne: HR = 0,65
3	Przeżycie całkowite (OS) i wolne od progresji (PFS) – populacja dla komparatora	CTH niezawierająca trastuzumabu	Dowolna terapia z wyboru lekarza, z lub bez trastuzumabu (populacja ITT); krzywe OS i PFS dla T-DM1 jak w analizie podstawowej, krzywe OS i PFS dla CTH wyznaczone przy założeniu hazardu względnego T-DM1 vs TPC jak dla populacji ITT badania EMILIA (HR = 0,68 dla zgonu i HR = 0,528 dla PFS)
4a	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – model parametryczny	Model Weibulla	Model wykładniczy
4b			Model log-normalny
4c			Estymator KM + ekstrapolacja krzywą wykładniczą
5a	Czas pozostawania na leczeniu (TOT)	Model Weibulla	Zgodny z medianą czasu trwania leczenia
5b			Zgodny z czasem przeżycia bez progresji (TOT=PFS)
6	Dawkowanie T-DM1	Planowe: T-DM1: 3,6 mg/kg	[redacted]
7a	Powierzchnia ciała (BSA) i masa pacjentów	[redacted]	[redacted]
7b			[redacted]

Wariant analizy	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości
8	Ceny jednostkowe leków	Realne wartości refundacji (z komunikatów NFZ):	Urzędowe (limity finansowania z obwieszczenia MZ) :
9a	Koszty CTH / cykl 21-dn.	506,93 PLN	Oszacowanie minimalne: 206,03 PLN
9b			Oszacowanie maksymalne: 2 203,48 PLN
10a	Koszty leczenia po progresji choroby	474,01 PLN / cykl tyg. modelu	Oszacowanie minimalne: 195,93 PLN
10b			Oszacowanie maksymalne: 728,32 PLN
11a	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	T-DM1: 316,76 PLN CTH: 782,08 zł	Oszacowanie minimalne: T-DM1 = 187,68 PLN; CTH = 752,28 PLN
11b			Oszacowanie maksymalne: T-DM1 = 676,25 PLN; CTH = 2 132,97 PLN
12a	Użyteczności stanów zdrowia – stan PFS		
12b			
13a	Użyteczności stanów zdrowia – stan po progresji choroby		
13b			
14a	Użyteczności stanów zdrowia – źródło danych	Wieloczynnikowy model regresji w oparciu o dane EQ-5D z badania TH3RESA	Sherrill 2008: PFS – 0,66; progresja – 0,41
14b			Wieloczynnikowy model regresji [Lloyd 2006]
15	Dodatkowe naliczenie utraty użyteczności z powodu AEs	Nie	Tak (na podst. modelu Lloyd 2006)
16a	Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5%
16b			koszty – 5%; wyniki – 0%
16c			koszty – 0%; wyniki – 0%
17a	Horyzont analizy	15 lat	10 lat
17b			20 lat

Tabela 51. Wybrane wyniki deterministycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy- T-DM1 vs CTH

Wariant analizy	Scenariusz analizy wrażliwości	ICUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]	Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej
-	Wariant podstawowy	/ 232 573	-
1b	OS - model Weibulla		
1c	OS – KM + ekstrapolacja parametryczna		
2a	OS - min. hazard względny zgonu		
2b	OS - max. hazard względny zgonu		
3	OS/PFS - populacja ITT		
5b	Czas leczenia na poziomie mediany TOT		
10a	min. koszty po progresji		
10b	max. koszty po progresji		
14a	Użyteczności: Sherrill 2008		
14b	Użyteczności: Lloyd 2006		
16b	Dyskontowanie: 5 i 0%		

### Wyniki analizy probabilistycznej

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE dotyczących skuteczności, kosztów

oraz użyteczności. W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 symulacji.

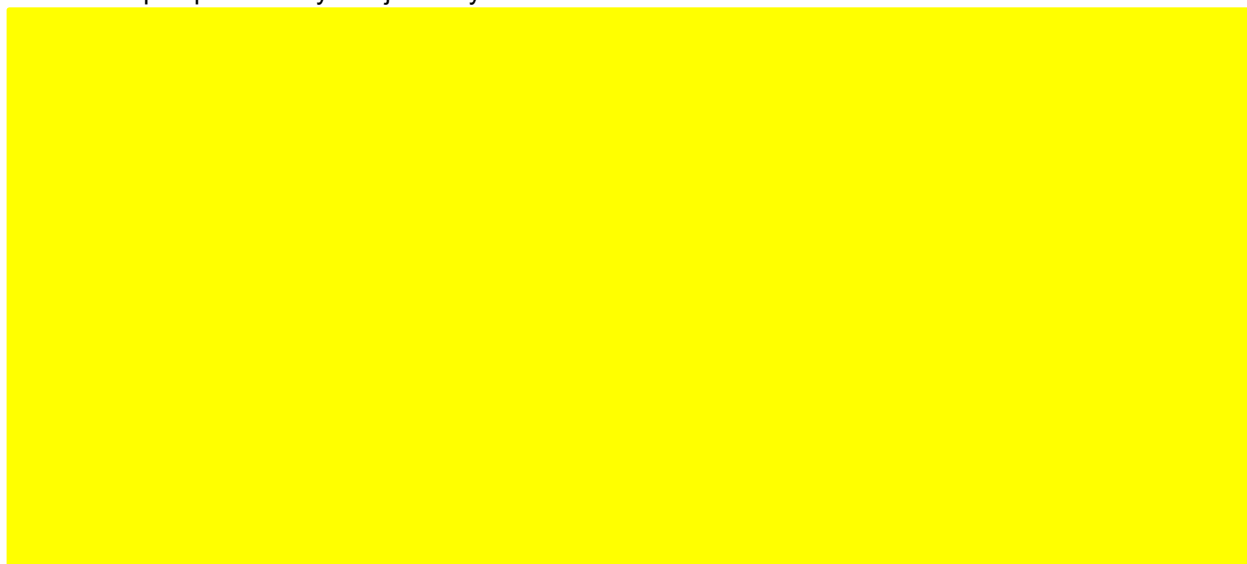
#### T-DM1 vs Lap + Kap

**Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej - T-DM1 vs Lap + Kap**

Wariant analizy	Wartość ICUR uzyskana w analizie probabilistycznej [PLN/QALY]		
	Średnia	2,5 percentyl	97,5 percentyl
Z uwzględnieniem RSS			
Bez uwzględnienia RSS	639 175	395 239	994 816

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 prognozie opłacalności aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi [redacted]. Poniżej przedstawiono wykres scatter plot probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza z RSS.



**Rysunek 2. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza z RSS - T-DM1 vs Lap + Kap**

#### T-DM1 vs CTH

**Tabela 53. Wyniki analizy probabilistycznej - T-DM1 vs CTH**

Wariant analizy	Wartość ICUR uzyskana w analizie probabilistycznej [PLN/QALY]		
	Średnia	2,5 percentyl	97,5 percentyl
Z uwzględnieniem RSS			
Bez uwzględnienia RSS	244 612	135 047	426 887

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 prognozie opłacalności aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi [redacted] 3 % w scenariuszu bez uwzględnienia zaproponowanego RSS. Poniżej przedstawiono wykres scatter plot probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza z RSS.



Rysunek 3. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza z RSS - T-DM1 vs CTH

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy” oraz 5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Kadcyla są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy braku współpłaceni świadczeniobiorcy, przyjęto wyłącznie perspektywę płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa schematu T-DM1 w porównaniu ze schematem Lap+Kap pochodzą z badania EMILIA, natomiast dla T-DM1 w porównaniu do CTH pochodzą z badania TH3RESA. Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz.5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto 15 letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu. Odsetki przeżyć 15-letnich w modelu wyniosły <3% we wszystkich ramionach leczenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji z wykorzystaniem niepublikowanych danych EQ-5D-3L z poziomu pacjenta z badania TH3RESA.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:**

- „Dane przeżycia całkowitego w badaniu TH3RESA dla podgrupy TPC nie zawierającej trastuzumabu, wykorzystane w analizie podstawowej dla porównania T-DM1 vs CTH, pochodziły z próby o niewielkiej liczebności (n = 49), co zwiększa niepewność oszacowań i oceny rzeczywistego efektu T-DM1 względem tej grupy chorych.”
- „W modelu ekonomicznym przyjęto stały cykliczny koszt leczenia po wystąpieniu progresji choroby, obliczony na podstawie danych dotyczących rzeczywistego zużycia zasobów opieki zdrowotnej pochodzących z bazy NFZ dostarczonej na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Koziarkiewiczem, zawierającej zestawienie kosztów świadczeń dla grupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012. Założenie stałego w czasie kosztu należy uznać za upraszczające, gdyż struktura zużycia poszczególnych rodzajów zasobów zmienia się wraz z postępem choroby (np. w pierwszych miesiącach po progresji większość chorych otrzyma dalsze aktywne leczenie, a w schyłkowym okresie życia zwiększy się udział leczenia paliatywnego i hospicyjnego). Biorąc pod uwagę, że dalsze postępowanie po progresji nie różni się w porównywanych ramionach leczenia, zastosowane podejście uznano za akceptowalne. Ponadto, analiza wrażliwości z założeniem szerokiego zakresu cyklicznego kosztu po progresji nie wykazała jednak znaczącego wpływu tego parametru na wyniki inkrementalne.”
- „Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji polskich chorych z zaawansowanym rakiem piersi.”

### **5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badań:

- EMILIA dla porównania z lapatynibem stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną, u pacjentów nieleczonych uprzednio lapatynibem;
- TH3RESA dla porównania z chemioterapią z wyboru lekarza (CTH), w monoterapii lub skojarzeniu (niezawierającej trastuzumabu), u pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem.

W obu badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę trastuzumabu emtanzyny w monoterapii nad przyjętym komparatorem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej.

#### **Struktura modelu**

Struktury przedstawionych modeli generalnie w prawidłowy sposób oddają przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz są dostosowane do wnioskowanego programu lekowego.

Wątpliwości dla porównania ze schematem Lap+Kap może budzić przyjęcie w modelu jednakowych kosztów po progresji choroby w porównywanych ramionach leczenia. Zgodnie z badaniem EMILIA u 254 (51%) i 241 (49%) pacjentów, przypisanych pierwotnie do grupy trastuzumabu emtanzyny, otrzymało po progresji choroby odpowiednio kapecytabinę oraz lapatynib. Postępowanie to było zgodne z wytycznymi klinicznymi, które zalecają kontynuację blokady szlaku sygnalizacyjnego HER2. Wydaje się, iż przy pozytywnej decyzji refundacyjnej schemat Lap+Kap będzie standardowo stosowany, jako kolejna linia leczenia, po niepowodzeniu terapii trastuzumabem emtanzyną. Tym samym nieuwzględnienie w modelu kosztów terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentów leczonych preparatem Kadcyla (u pacjentów nieleczonych uprzednio lapatynibem) prowadzi do niedoszacowania kosztów w modelu i zmniejszenia oszacowanej wartości ICUR. W modelu prawidłowo nie liczono kosztów T-DM1 po progresji choroby dla ramienia Lap+Kap,

ponieważ w analizie pierwotnej wykorzystano wyniki ramienia Lap+Kap skorygowane o efekt cross-over z badania EMILIA.

#### Komparatory

Patrz uwagi Agencji zawarte w rozdziale AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miała wyższa cena i wyższe koszty związane z terapią trastuzumabem emtanzyny w porównaniu do przyjętych komparatorów oraz po stronie wyników zdrowotnych - dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego związany z leczeniem T-DM1.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 względem Lap+Kap lub CTH z wyboru lekarza otrzymano na podstawie randomizowanych i niezaślepionych (open label) badań EMILIA i TH3RESA. Główny wyniki badań zostały opublikowane w pracach: Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015, Dieras 2017 (badanie EMILIA) oraz Krop 2017, Krop 2014 (badanie TH3RESA). Badania EMILIA i TH3RESA zostało zarejestrowane, a wyniki opublikowane na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny: NCT00829166 i NCT01419197 odpowiednio). Sponsorem badań była firma F Hoffmann-La Roche/Genentech, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Kadcyla. Dane wykorzystane w modelach Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Ograniczeniem badań było ich przeprowadzenie bez zaślepienia próby (badania otwarte), co oznacza, że subiektywne rezultaty mogą podlegać stronniczości.

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.

Wątpliwości budzą wyniki zdrowotne dla chemioterapii z wyboru lekarza określone na podstawie badania TH3RESA dla podgrupy pacjentów leczonych CTH niezawierającej trastuzumabu. Wyniki te dotyczą malej 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 poprzednio 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. Agencja w ramach pisma ws. wymagań minimalnych prosiła o przedstawienie ww. charakterystyki pacjentów, Wnioskodawca wskazał, iż szczegółowa charakterystyka kliniczno-demograficzna podgrupy pacjentów z badania RCT III fazy TH3RESA stosujących TPC bez udziału trastuzumabu nie była dostępna.

W modelu dla porównania z CTH z wyboru lekarza uwzględniono koszty chemioterapii na podstawie polskich wytycznych PTOK 2014 – chemioterapii skojarzonej oraz chemioterapii stosowanej w monoterapii, co jest niezgodne z badaniem TH3RESA, w którym pacjenci mogli otrzymywać wyłącznie chemioterapię stosowaną w monoterapii. Takie postępowanie może prowadzić do niedoszacowania kosztów terapii CTH.

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.

#### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy.

W związku z niepewnością związaną z nieuwzględnieniem w analizie kosztów Lap+Kap po progresji terapii T-DM1 oraz wątpliwościami dotyczącymi wyników zdrowotnych dla grupy leczonej CTH w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości; testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizę kodu programu.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez zestawienie wyników modelu ekonomicznego z wynikami innych modeli dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W celu odszukania analiz farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania T-DM1 w populacji wnioskowanej przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz medycznych (Medline, Embase). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 publikacji, w pracach tych wykorzystano głównie wyniki badania EMILIA, ich wyniki wydają się być spójne z wynikami niniejszej analizy.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Wyniki modelu dotyczące PFS i OS zestawiono z wynikami badania EMILIA i TH3RESA. Uzyskane w modelu odsetki przeżyć bez progresji oraz przeżycia całkowitego dla obu porównywanych grup są spójne z wynikami pacjentów badan uwzględnionych w modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja danych wejściowych do modelu Wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badań:

- EMILIA dla porównania z lapatynibem stosowanym w skojarzeniu z kapecytabiną, u pacjentów nieleczonych uprzednio lapatynibem;
- TH3RESA dla porównania z chemioterapią z wyboru lekarza (CTH), w monoterapii lub skojarzeniu (niezawierającej trastuzumabu), u pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem.

W obu badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę trastuzumabu emtanzyny w monoterapii nad przyjętym komparatorem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce terapii skojarzonej lapatynib + kapecytabina jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap wyniósł [redacted] z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 579 059 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS. [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce chemioterapii z wyboru lekarza jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania T-DM1 vs CTH wyniósł [redacted] z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 232 573 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS. [redacted]

[redacted] dla scenariusza bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miała wyższa cena i wyższe koszty związane z terapią trastuzumabem emtanzyny w porównaniu do przyjętych komparatorów oraz po stronie wyników zdrowotnych - dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego związany z leczeniem T-DM1. W związku z niepewnością związaną z nieuwzględnieniem w analizie kosztów Lap+Kap po progresji terapii T-DM1 oraz wątpliwościami dotyczącymi wyników zdrowotnych dla grupy leczonej CTH w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna; T-DM1) w monoterapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. ”

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców za oceniane technologie medyczne, Wnioskodawca nie przeprowadził oddzielnie analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń i pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono 4-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 września 2018 r. do końca sierpnia 2022 r. W analizie założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji Kadcyla w analizowanym wskazaniu będzie ona finansowana w ramach nowego programu lekowego.

##### Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Kadcyla® nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego, a chorzy z populacji docelowej otrzymują schematy leczenia obecnie refundowane w ramach programu lekowego (lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną) lub katalogu chemioterapii (monoterapia lub skojarzenie CTH z wyboru lekarza),
- scenariusz „nowy”, w którym minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego. W scenariuszu nowym T-DM1 przejmuje część udziałów dotychczas stosowanych w populacji docelowej, opcjonalnych schematów leczenia (Lap+Kap w podgrupie nieleczzonej uprzednio lapatynibem oraz CTH u chorych z progresją po leczeniu lapatynibem).

W scenariuszu istniejącym Wnioskodawca zidentyfikował następujące schematy obecnie stosowane u chorych na HER2-dodatniego, uogólnionego lub nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka piersi, leczonych uprzednio taksanami i trastuzumabem, spełniających kryteria określające populację docelową programu:

- Chorzy na HER2-dodatniego raka piersi, nieleczeni uprzednio lapatynibem, u których wystąpiła udokumentowana wznowa w trakcie, lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu terapii uzupełniającej (adiuwantowej) trastuzumabem, bądź też progresja choroby po leczeniu trastuzumabem z powodu zaawansowanego raka piersi oraz spełniający inne kryteria włączenia do programu leczenia raka piersi, otrzymują leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap),
- chorzy z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem otrzymują chemioterapię (monoterapia lub skojarzenie) z wyboru lekarza.

W obliczeniach liczebności populacji Wnioskodawca nie uwzględnił zastosowania produktu Kadcyla® po niepowodzeniu leczenia TRAS z powodu miejscowo zaawansowanej postaci choroby w związku z tym, iż trastuzumab nie jest refundowany w Polsce w terapii nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka piersi, a zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu oraz wskazaniami rejestracyjnymi, zastosowanie T-DM1 jest możliwe wyłącznie po uprzednim leczeniu trastuzumabem. W scenariuszu istniejącym

Wnioskodawca nie uwzględnił stosowania produktu Kadcyla poza standardową ścieżką refundacji, w szczególności w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W scenariuszu nowym T-DM1 przejmuje część udziałów dotychczas stosowanych w populacji docelowej, opcjonalnych schematów leczenia (Lap+Kap w podgrupie nie leczonej uprzednio lapatynibem oraz CTH u chorych z progresją po leczeniu lapatynibem). Prognozowane rozpowszechnienie terapii z udziałem trastuzumabu emtanzyny określono poprzez ekstrapolację udziałów produktu Kadcyla® w innych rynkach europejskich. Prognozę udziałów rynkowych T-DM1 Wnioskodawca wykonał w oparciu o dane z 11 krajów europejskich, w których T-DM1 jest obecny na rynku. Dla każdego z państw przedstawiono procentowy udział terapii trastuzumabem emtanzyną w łącznej liczbie leczonych w 2. linii MBC w ostatnim dostępnym punkcie czasowym. Okres od wprowadzenia produktu Kadcyla® wynosił od 1 do 15 miesięcy (mediana 12 miesięcy). Średnioroczny udział obliczono jako średnią z udziału wyznaczonego krzywą logarytmiczną w poszczególnych miesiącach danego roku. W scenariuszu nowym rozważano dwa warianty: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS).

**Tabela 55. Udziały rynkowe T-DM1 w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).**

Rok refundacji	Udział T-DM1 [%]
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)	
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)	
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)	
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)	

### Warianty analizy

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki BIA zmiany następujących parametrów modelu:

**Tabela 56. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości**

Zmienny parametr	Wariant AW	Źródło oszacowania w AW
Udziały terapii T-DM1	Oszacowanie minimalne: [redacted]	[redacted]
	Oszacowanie maksymalne: [redacted]	[redacted]
Ceny jednostkowe leków	Urzędowe (limity finansowania z obwieszczenia MZ) Lap: 0,258300 PLN/mg, Kap: 0,008807 PLN/mg VRB (iv): 2,268000 PLN/mg, VRB (po): 9,165769 PLN/mg, FU: 0,014833 PLN/mg, DXL: 3,588394 PLN/mg, PXL: 0,790120 PLN/mg, GEM: 0,102505 PLN/mg, Karboplatyna: 0,254973 PLN/mg,	Testowanie wariantu z założeniem cen urzędowych jest uzasadnione niepewnością oszacowań cen opartych na komunikatach NFZ (wartości zmienne w czasie, stanowiące jedynie przybliżenie rzeczywistych cen)
Dawkowanie leków	[redacted]	Projekt programu lekowego dopuszcza możliwość modyfikacji dawek T-DM1 w przypadku określonych działań niepożądanych, stąd zasadne było założenie dawkowania rzeczywistego z badania RCT w dodatkowym wariacie
Koszty CTH / cykl 21-dn.	Oszacowanie minimalne: 206,03 zł	Na poziomie kosztu najtańszej CTH spośród uwzględnionych schematów (monoterapia winorelbina i.v.)
	Oszacowanie maksymalne: 2 203,48 zł	Na poziomie kosztu najdroższej CTH spośród uwzględnionych schematów (monoterapia winorelbina p.o)

<b>Liczebność populacji docelowej</b>	Oszacowanie minimalne: Rok 1: 443 Rok 2: 399 Rok 3: 389 Rok 4: 389	Przy założeniu niższego odsetka wznów po leczeniu adiuwantowym TRAS, występujących przed upływem 12 mies. od zakończenia leczenia (45% na podst. HERA: 84 z 187; <i>Metzger-Filho 2016</i> ) oraz przy założeniu zmniejszenia liczebności populacji leczonej uprzednio lapatynibem (populacja <i>TH3RESA</i> ) w 2 i kolejnych latach wskutek przejmowania części udziałów Lap przez T-DM1
	Oszacowanie maksymalne: Rok 1: 546 Rok 2: 601 Rok 3: 661 Rok 4: 727	Przy założeniu wyższego tempa wzrostu zużycia lapatynibu (10% - średni roczny wzrost liczby leczonych w latach 2012-2016 wg danych NFZ)

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Oszacowanie liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przeprowadził dwuetapowo:

- Wstępne oszacowanie: na podstawie zidentyfikowanych literaturowych danych epidemiologicznych;
- Podstawowe oszacowanie: w oparciu o dane rzeczywiste dotyczące zużycia lapatynibu w ramach programu lekowego w Polsce.

**Tabela 57. Oszacowanie epidemiologiczne liczebności populacji docelowej**

Parametr	2018 r.		Źródło
	Stadium I-III	Stadium IV	
Liczba nowych rozpoznań raka piersi (ICD10: C.50)	21 991		KRN, Macek 2017
<i>udział chorych zdiagnozowanych w stadium</i>	85,39%	14,61%	MPZ 2015
Liczba chorych w podziale na stadium zaawansowania (I-III oraz IV)	18 777	3 214	-
<i>udział chorych, u których wykonywany jest test oceniający nadekspresję receptora HER2</i>	88%		Barron 2009
Liczba chorych, u których wykonywany jest test oceniający nadekspresję receptora HER2	16 524	2 828	-
<i>udział chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego</i>	16,90%	22,50%	Bilous 2012
Liczba chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego	2 793	636	-
<i>Korekta o oszacowanie na podstawie zużycia TRAS</i>	66%		DGL, Macek 2017, założenia własne
Liczba chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego z uwzględnioną korektą	1 841	419	
<i>udział chorych, u których wystąpi nawrót choroby po TRAS adiuw.</i>	20%	-	przegląd RCT dla TRAS adj
Liczba chorych, u których wystąpi nawrót choroby po TRAS adiuw.	368	-	-
<i>udział chorych, u których wystąpi wznowa po TRAS adiuw., po ≤ 6 mies. od zakończenia leczenia</i>	36%	-	badanie HERA, dane COI Warszawa
Liczba chorych, u których wystąpi wznowa po TRAS adiuw., po ≤ 6 mies od zakończenia leczenia	133	-	-
<i>Udział pacjentów, otrzymujący kolejną linię leczenia systemowego po zastosowaniu TRAS</i>	100%	78%	
<b>Liczebność populacji docelowej</b>	<b>133</b>	<b>327</b>	-
	<b>460</b>		-

Na podstawie odnalezionych epidemiologicznych danych literaturowych oszacowano, że liczebność populacji docelowej, chorych kwalifikujących się do otrzymania terapii trastuzumabem emtanzyną wyniesie 460 osób w 2018 roku.

Ze względu na niepewność oszacowania epidemiologicznego, Wnioskodawca przeprowadził alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane dotyczące zużycia lapatynibu w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem. Jako punkt wyjścia do alternatywnego oszacowania liczebności populacji docelowej dla leku Kadcyla wykorzystano dane dotyczące liczby chorych otrzymujących lapatynib. W obliczeniach uwzględniono informacje o liczbie pacjentów (wg niepowtarzalnych numerów PESEL), u których wykonano świadczenia w programie lekowym „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50)” z zastosowaniem substancji czynnej lapatynib w okresie 2012-2016 r., w przedziałach miesięcznych, które otrzymano od NFZ, dane dotyczące liczby sprzedawanych opakowań produktów leczniczych zawierających lapatynib (komunikaty DGL). Założono, że zużycie lapatynibu w kolejnych latach (począwszy od 2018 r.) będzie przyrastać w takim samym tempie jak liczba nowych zachorowań na raka piersi. Do określenia tendencji czasowych zachorowalności na raka piersi w Polsce wykorzystano badanie *Macek 2017*. W następnym kroku oszacowania liczby pacjento-terapii obliczono średnie miesięczne zużycie lapatynibu w przeliczeniu na pacjenta. Iloraz liczby zrefundowanych jednostek lapatynibu w kolejnych latach oraz średniego rocznego zużycia w przeliczeniu na pacjenta pozwolił obliczyć liczbę chorych otrzymujących lapatynib w kolejnych latach horyzontu czasowego. W kolejnym etapie oszacowania uwzględniono szczegółowe kryteria ograniczające populację do chorych kwalifikujących się do terapii T-DM1, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z charakterystyką populacji kluczowych badań RCT włączonych do AKL (*EMILIA* i *TH3RESA*), w kolejnym etapie oszacowania wyróżniono dwie możliwe populacje chorych kwalifikujących się do podania T-DM1:

- pacjenci nieleczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania *EMILIA*),
- pacjenci z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania *TH3RESA*).

Wyodrębnienie w analizie wpływu na budżet subpopulacji ze względu na status wcześniejszego leczenia lapatynibem jest uzasadniony m.in. różnym czasem leczenia, charakterystyką wyjściową pacjentów oraz różnymi technologiami opcjonalnymi dla T-DM1.

Łączną liczebność populacji docelowej dla terapii T-DM1 stanowi suma pacjentów otrzymujących lapatynib (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.) oraz pacjentów, którzy po zakończeniu terapii lapatynibem (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.), otrzymują dalszą CTH.

**Tabela 58. Liczebność populacji docelowej (lata kalendarzowe)**

Parametr	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
<b>Roczna liczebność populacji docelowej - razem, w tym:</b>	<b>475</b>	<b>484</b>	<b>494</b>	<b>504</b>	<b>514</b>
Populacja docelowa 1 ( <i>EMILIA</i> ) - pacjenci nie leczeni Lap	310	317	323	329	336
Populacja docelowa 2 ( <i>TH3RESA</i> ) - pacjenci z progresją na Lap	164	168	171	175	178

Liczebność populacji docelowej dla produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi: 475 pacjentów w 2018 roku, 484 – w 2019 roku, 494 – w 2020 roku, 504 w 2021 roku oraz 514 w 2022 roku.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w przeliczeniu na pełne lata horyzontu BIA, obejmującego okres od września 2018 r. do sierpnia 2022 r. łącznie.

**Tabela 59. Liczebność populacji docelowej (w przeliczeniu na pełne lata po zakładanym wprowadzeniu programu)**

Parametr	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Roczna liczebność populacji docelowej - razem, w tym:</b>	<b>481</b>	<b>491</b>	<b>501</b>	<b>511</b>
Populacja docelowa 1 ( <i>EMILIA</i> ) - pacjenci nie leczeni Lap	315	321	327	334
Populacja docelowa 2 ( <i>TH3RESA</i> ) - pacjenci z progresją leczenia Lap	167	170	173	177

Ostatecznie, liczebność populacji docelowej dla produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi: 481 pacjentów w I roku refundacji, 491 – w II roku refundacji, 501 – w III roku refundacji oraz 511 w IV roku refundacji, z czego 65% stanowią chorzy nieleczeni uprzednio lapatynibem (gł. 2 linia leczenia mBC), a 35% – chorzy z progresją po leczeniu lapatynibem (3. i dalsza linia leczenia mBC). Otrzymana liczebność populacji docelowej jest w znacznym stopniu zgodna z niezależnie wykonanym oszacowaniem epidemiologicznym (odpowiednio 475 i 460 pacjentów w 2018 r.). W związku z powyższym, Wnioskodawca jako podstawowe oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu Kadcyla przyjął oszacowanie oparte o zużycie lapatynibu.

#### Tempo włączania chorych do programu

W modelu założono, że w rozważanym horyzoncie pierwszych czterech lat realizacji programu lekowego, pacjenci będą włączani do terapii T-DM1 stopniowo i równomiernie w ciągu roku, tj. w każdym miesiącu leczenie rozpocznie 1/12 docelowej rocznej liczby nowych pacjentów w programie. Analogiczne założenie przyjęto w



odniesieniu do technologii alternatywnych (Lap+Kap; CTH) w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym. Założenie równomiernego włączania do terapii w okresie rocznym Wnioskodawca uzasadnił faktem, iż populacja docelowa obejmuje chorych diagnozowanych na bieżąco ze wznową lub przerzutami, natomiast populacja zastana chorych oczekujących na terapię w tym przypadku nie występuje, gdyż kolejną linię leczenia wprowadza się bezpośrednio po diagnozie wznowy lub przerzutów, a w ramach programu jest dostępna inna terapia.

#### Czas trwania leczenia

Na podstawie danych z badania *EMILIA* i *TH3RESA* obliczono średnią liczbę cykli leczenia przypadającą na jednego pacjenta:

- 18 (T-DM1) i 12 (Lap+Kap) w populacji nieleczonej uprzednio lapatynibem (populacja badania *EMILIA*),
- 12 (T-DM1) i 6 (Lap+Kap) w populacji z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania *TH3RESA*).

#### Struktura leczenia w scenariuszach: istniejącym i nowym

Przeptyw populacji leczonych poszczególnymi schematami w scenariuszach istniejącym i nowym modelowano w cyklach 3-tygodniowych, zgodnych z częstotliwością stosowania trastuzumabu emtanzyny. Uwzględniono wydatki płatnika ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczynają leczenie w latach objętych horyzontem analizy (2018-2022 r.), pominięto natomiast koszty leczenia pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w latach poprzedzających zakładane wprowadzenie refundacji produktu Kadcyla® i kontynuowali leczenie w następnych latach, gdyż pacjenci ci w momencie wprowadzenia wnioskowanego programu otrzymują już inną terapię, zatem nie kwalifikują się do zastosowania T-DM1. W pierwszym roku analizy wszystkie uwzględnione wydatki dotyczą leczenia pacjentów rozpoczynających leczenie w tym roku. W kolejnych latach rozważanego horyzontu, na łączną liczbę leczonych w danym roku składają się pacjenci nowi w danym roku oraz kontynuujący terapię rozpoczętą w poprzednich latach.

W poniższych tabelach przedstawiono zsumowane liczebności roczne nowych pacjentów (rozpoczynających terapię w danym roku), kolejno dla scenariusza istniejącego oraz w wariantcie podstawowym scenariusza nowego, łącznie dla populacji uprzednio nieleczonych i leczonych lapatynibem.

**Tabela 60. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku**

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	Łącznie
Rok 1	0	315	167	481
Rok 2	0	321	170	491
Rok 3	0	327	173	501
Rok 4	0	334	177	511

**Tabela 61. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku**

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	Łącznie
Rok 1	162	209	111	481
Rok 2	222	175	93	491
Rok 3	251	163	87	501
Rok 4	272	156	83	511

Liczba nowych pacjentów z populacji docelowej jest jednakowa w obu scenariuszach (481-511 rocznie), przy czym w scenariuszu nowym Kadcyla® przejmuje część udziałów schematu Lap+Kap i CTH, zgodnie z założonym udziałem T-DM1 w pierwszych czterech latach refundacji. Uwzględniając założenia dotyczące udziału T-DM1 oraz liczebności populacji docelowej, prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem produktu Kadcyla® wynosi 162 (Rok 1), 222 (Rok 2), 251 (Rok 3) i 272 (Rok 4) w wariantcie podstawowym w scenariuszu nowym.

Ponadto Wnioskodawca oszacował także średnioroczną liczbę terapii, liczbę podanych cykli obejmującą cykl leczenia pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz chorych kontynuujących terapię z lat poprzednich.

#### **Koszty**

W modelu Wnioskodawca uwzględnił 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.

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych NFZ w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W kalkulacjach zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z leczeniem po progresji choroby wykorzystano dane pochodzące z bazy danych NFZ dostarczonej na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Koziarkiewiczem, zawierającej zestawienie kosztów świadczeń dla grupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012 (dane dotyczące rzeczywistego zużycia zasobów opieki zdrowotnej w aktualnie obowiązującej praktyce klinicznej; Koziarkiewicz 2013).

Genę urzędową oraz efektywną produktu Kadcyla przedstawił Wnioskodawca. W kalkulacji kosztów strategii opcjonalnych uwzględniano ceny efektywne leków refundowanych w ramach programów lekowych (lapatynib) oraz katalogu chemioterapii (kapecytabina, substancje czynne wchodzące w skład leczenia z wyboru lekarza). Ceny efektywne obliczono na podstawie rzeczywistej wartości refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w okresie styczeń-wrzesień 2017 roku (DGL 05/02/2018). Wnioskodawca założył, że koszty oszacowane na podstawie danych NFZ o liczbie i wartości refundacji leków stanowią – w świetle braku innych danych – najbardziej wiarygodne przybliżenie niejawnych instrumentów dzielenia ryzyka.

W celu obliczenia średniego ważonego kosztu za miligram T-DM1 Wnioskodawca wyznaczył udziały poszczególnych wielkości fiolek w całkowitym zużyciu trastuzumabu emtanzyny. Udziały te zostały oszacowane odpowiednio na ██████ (Kadcyla® 100 mg) i ██████ (Kadcyla® 160 mg), na podstawie wielkości sprzedaży poszczególnych fiolek na rynkach europejskich. W związku z założeniem finansowania produktu leczniczego Kadcyla® w ramach programu lekowego, świadczeniobiorca nie ponosi kosztu substancji czynnej.

**Tabela 62. Ważony koszt miligrama trastuzumabu emtanzyny w analizie ekonomicznej**

Wariant analizy	koszt T-DM1 [PLN / mg]
bez uwzględnienia RSS	██████
z uwzględnieniem RSS	██████

W analizie podstawowej, cenę jednostkową lapatynibu przyjęto na poziomie realnej efektywnej ceny oszacowanej na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, publikowanych comiesięcznie przez centralę NFZ w formie Komunikatów DGL.

Koszt jednostki (1 miligrama) lapatynibu i kapecytabiny oraz schematów CTH obliczano jako średni ważony koszt refundowanych preparatów zawierających tę substancję, gdzie wagę stanowiła liczba zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do października 2017 r. (DGL 05/02/2018).

**Tabela 63. Ceny jednostkowe substancji czynnych w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)**

Substancja czynna	Cena jednostkowa [PLN/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL)	Oficjalna (na podstawie cen urzędowych)
Lapatyn b	0,210089	0,258300
Kapecytabina	0,003877	0,008807
Winore bina (iv)	2,180362	2,268000
Winore bina (po)	9,161181	9,165769
5-fluorouracyl	0,013466	0,014833
Docetaksel	0,750126	3,588394
Paklitaksel	0,358958	0,790120
Gemcytabina	0,047911	0,102505
Karboplatyna	0,230581	0,254973

## 6.1.3. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 64. Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacji docelowej

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	Łącznie
<b>scenariuszu istniejący</b>				
Rok 1	0	315	167	481
Rok 2	0	321	170	491
Rok 3	0	327	173	501
Rok 4	0	334	177	511
<b>scenariuszu nowy</b>				
Rok 1	162	209	111	481
Rok 2	222	175	93	491
Rok 3	251	163	87	501
Rok 4	272	156	83	511

Liczba nowych pacjentów z populacji docelowej jest jednakowa w obu scenariuszach (481-511 rocznie), przy czym w scenariuszu nowym Kadcyla przejmuje część udziałów schematu Lap+Kap i CTH, zgodnie z założonym udziałem T-DM1 w pierwszych czterech latach refundacji.

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS

Schemat	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
Koszty całkowite		13 706 585	
<b>Rok 2</b>			
Koszty całkowite		22 126 217	
<b>Rok 3</b>			
Koszty całkowite		24 687 869	
<b>Rok 4</b>			
Koszty całkowite		27 096 425	

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN [redacted] mln PLN oraz [redacted] mln PLN w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno [redacted] mln PLN (Rok 1), [redacted] mln PLN (Rok 2), [redacted] mln PLN (Rok 3) i [redacted] mln PLN (Rok 4).

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS

Schemat	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
<b>Rok 1</b>			
<b>Koszty całkowite</b>	<b>32 143 676</b>	<b>13 706 585</b>	<b>18 437 092</b>
<b>Rok 2</b>			
<b>Koszty całkowite</b>	<b>62 706 036</b>	<b>22 126 217</b>	<b>40 579 819</b>
<b>Rok 3</b>			
<b>Koszty całkowite</b>	<b>80 657 286</b>	<b>24 687 869</b>	<b>55 969 417</b>
<b>Rok 4</b>			
<b>Koszty całkowite</b>	<b>97 076 872</b>	<b>27 096 425</b>	<b>69 980 447</b>

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 18,4 mln PLN, 40,6 mln PLN, 56,0 mln PLN oraz 70,0 mln PLN w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno [redacted] mln PLN (Rok 1), [redacted] mln PLN (Rok 2), [redacted] mln PLN (Rok 3) i [redacted] mln PLN (Rok 4).

## 6.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 67. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Kadcyla wykonano dwutorowo: w oparciu o epidemiologię raka piersi oraz liczbę leczonych trastuzumabem w Polsce (oszacowanie epidemiologiczne) oraz w oparciu o dane dotyczące zużycia lapatyn bu w Polsce. Ostatecznie Wnioskodawca przyjął, iż prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej kwalifikujących się do zastosowania ukierunkowanej molekularnie terapii anty-HER2 z udziałem produktu Kadcyla®, wynosi kolejno 481, 491, 501 i 511 chorych w pierwszych czterech latach programu (IX.2018-VIII.2022 r.), z czego 65% stanowią chorzy nie leczeni uprzednio lapatyn bem

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		(gł. 2 linia leczenia mBC), a 35% – chorzy z progresją po leczeniu lapatynibem (3. i dalsza linia leczenia mBC). Ponadto Wnioskodawca przedstawił kilka scenariuszy analizy wrażliwości, skonstruowanych m.in. w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych objętych wnioskowanym programem, spośród których określono warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Prognozę przyszłych udziałów trastuzumabu emtanzyny w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kadcyla® ze środków publicznych określono poprzez ekstrapolację udziałów produktu Kadcyla® w 11 krajach europejskich, w oparciu o dane rynkowe Wnioskodawcy. Według dr n. med. Joanna Sterb - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wynosi 50-60%.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (od początku września 2018 r. do końca sierpnia 2022 r).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku. W kalkulacjach zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z leczeniem po progresji choroby wykorzystano dane pochodzące z bazy danych NFZ dostarczonej na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Kozierkiewiczem. Dodatkowo patrz rozdz. 6.2.1. AWA „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Prognozowane rozpowszechnienie terapii z udziałem trastuzumabu emtanzyny określono poprzez ekstrapolację udziałów produktu Kadcyla® w innych rynkach europejskich. Prognozę udziałów rynkowych T-DM1 Wnioskodawca wykonał w oparciu o dane z 11 krajów europejskich w których T-DM1 jest obecny na rynku. Wnioskodawca dokonał założenia, iż w scenariuszu podstawowym [redacted] pacjentów z populacji docelowej będzie leczonych Kadcylą. W związku wątpliwościami przedstawionymi w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, istnieje niepewność wyboru komparatora dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w ramach I linii terapii systemowej w badaniu EMILIA była niewielka (n=118, 11%).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Zarówno w AKL, AE jak i AWB Wnioskodawcy jako komparator dla T-DM1 przyjęli lapatynib z kapecytabiną (w grupie chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali lapatynibu), a w dalszych liniach terapię z wyboru lekarza (stosowaną w dalszych liniach leczenia, obejmującą chemioterapię w monoterapii i skojarzeniu oraz możliwość kontynuacji leczenia anty-HER2 pomimo progresji). Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne. Ponadto patrz uwagi AOTMiT zawarte w rozdz. 3.6. AWA „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono refundację preparatu Kadcyla w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem w ramach programu lekowego, w odrębnej grupie limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

#### Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- „Udziały produktu Kadcyla® 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 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*). Podejście to wiąże się również z pewnymi ograniczeniami. Ponieważ 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.”

#### 6.2.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

##### Struktura i liczebność populacji

Wnioskodawca przyjął, iż prognozowana liczba pacjentów w populacji docelowej wyniesie 481, 491, 501 i 511 chorych w pierwszych czterech latach programu (IX.2018-VIII.2022 r.), z czego 65% będą stanowić chorzy nieleczeni uprzednio lapatynibem (gł. 2 linia leczenia mBC), a 35% – chorzy z progresją po leczeniu lapatynibem (3. i dalsza linia leczenia mBC).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Kadcyla Wnioskodawca wykonał dwutorowo: w oparciu o epidemiologię raka piersi oraz liczbę leczonych trastuzumabem w Polsce (oszacowanie epidemiologiczne) oraz w oparciu o dane dotyczące zużycia lapatynibu w Polsce. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w podziale na dwie możliwe populacje chorych kwalifikujących się do podania T-DM1: pacjenci nieleczeni uprzednio lapatynibem (populacja zgodna z badaniem *EMILIA*) i pacjenci z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja zgodna z badaniem *TH3RESA*) – szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 1.1.7 analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy. Ponadto Wnioskodawca przedstawił scenariusz min. i max. w analizie wrażliwości.

Prognozę udziałów rynkowych T-DM1 w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kadcyla® ze środków publicznych Wnioskodawca wykonał w oparciu o dane dostarczone z 11 krajów europejskich w których T-DM1 jest obecny na rynku. Dla każdego z państw przedstawiono procentowy udział terapii trastuzumabem emtanzyną w łącznej liczbie leczonych w 2. linii MBC w ostatnim dostępnym punkcie czasowym. Okres od wprowadzenia produktu Kadcyla® wynosił od 1 do 15 miesięcy (mediana 12 miesięcy).

W związku wątpliwościami przedstawionymi w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, istnieje niepewność wyboru komparatora dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi,

jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w ramach I linii terapii systemowej w badaniu EMILIA była niewielka (n=118, 11%).

#### Koszty komparatorów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie ponoszone przez płatnika publicznego w okresie stosowania uwzględnionych interwencji: koszty leków (T-DM1; Lap+Kap, CTH), koszty podania / przepisania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku. W kalkulacjach zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z leczeniem po progresji choroby wykorzystano dane pochodzące z bazy danych NFZ dostarczonej na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Koziarkiewiczem.

W kalkulacji kosztów strategii opcjonalnych uwzględniano ceny efektywne leków refundowanych w ramach programów lekowych (lapatynib) oraz katalogu chemioterapii (kapecytabina, substancje czynne wchodzące w skład leczenia z wyboru lekarza). Ceny efektywne obliczono na podstawie rzeczywistej wartości refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w okresie styczeń-wrzesień 2017 roku (DGL 05/02/2018). Wnioskodawca założył, że koszty oszacowane na podstawie danych NFZ o liczbie i wartości refundacji leków stanowią – w świetle braku innych danych – najbardziej wiarygodne przybliżenie niejawnych instrumentów dzielenia ryzyka.

W kalkulacji kosztów Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentów leczonych preparatem Kadcyla (u pacjentów nieleczonych uprzednio lapatynibem). Z tego względu oszacowania kosztów mogą być nieprecyzyjne (zaniżone). Zgodnie z badaniem EMILIA u 254 (51%) i 241 (49%) pacjentów, przypisanych pierwotnie do grupy trastuzumabu emtanzyny, otrzymało po progresji choroby odpowiednio kapecytabinę oraz lapatynib. Postępowanie to było zgodne z wytycznymi klinicznymi, które zalecają kontynuację blokady szlaku sygnałowego HER2. Wydaje się, iż przy pozytywnej decyzji refundacyjnej schemat Lap+Kap będzie standardowo stosowany, jako kolejna linia leczenia, po niepowodzeniu terapii trastuzumabem emtanzyną. Patrz ograniczenia AE w rozdz. 5.3.

## 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 68. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, z RSS

Rok	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
<b>I. Minimalne udziały T-DM1 w rynku</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>II. Maksymalne udziały T-DM1 w rynku</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>III. Ceny jednostkowe leków z obwieszczenia MZ</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			

Rok	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>IV. Rzeczywiste dawkowanie leków</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>V. Najniższe koszty CTH</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>VI. Najwyższe koszty CTH</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>VII. Minimalna liczebność populacji docelowej</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			



Rok	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>VIII. Maksymalna liczebność populacji docelowej</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			

W każdym wariantcie AW, wprowadzenie refundacji produktu Kadcyla® spowoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego. W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków w horyzoncie czteroletnim, zidentyfikowano warianty skrajne: minimalny i maksymalny.

W wariantcie minimalnym, zakładającym

dotychczasowe wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno: mln PLN (Rok 1), mln PLN (Rok 2), mln PLN (Rok 3) i mln PLN (Rok 4). W wariantcie maksymalnym dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno: mln PLN (Rok 1), mln PLN (Rok 2), mln PLN (Rok 3) i mln PLN (Rok 4).

Zakres inkrementalnych wydatków w analizie wrażliwości wynosi – odpowiednio w wariantcie minimalnym i maksymalnym – kolejno mln PLN (Rok 1), mln PLN (Rok 2), mln PLN (Rok 3) i mln PLN (Rok 4).

**Tabela 69. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, bez RSS**

Rok	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
<b>I. Minimalne udziały T-DM1 w rynku</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>II. Maksymalne udziały T-DM1 w rynku</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>III. Ceny jednostkowe leków z obwieszczenia MZ</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			

Rok	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>IV. Rzeczywiste dawkowanie leków</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>V. Najniższe koszty CTH</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>VI. Najwyższe koszty CTH</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>VII. Minimalna liczebność populacji docelowej</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			

Rok	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
<b>VIII. Maksymalna liczebność populacji docelowej</b>			
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)			
W tym Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg)			

W każdym wariantcie AW, wprowadzenie refundacji produktu Kadcyla® spowoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego. W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków w horyzoncie czteroletnim, zidentyfikowano warianty skrajne: minimalny i maksymalny.

W wariantcie minimalnym, zakładającym

dotychczasowe wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno: mln PLN (Rok 1), mln PLN (Rok 2), mln PLN (Rok 3) i mln PLN (Rok 4). W wariantcie maksymalnym dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno: mln PLN (Rok 1), mln PLN (Rok 2), mln PLN (Rok 3) i mln PLN (Rok 4). Zakres inkrementalnych wydatków w analizie wrażliwości wynosi – odpowiednio w wariantcie minimalnym i maksymalnym – kolejno mln PLN (Rok 1), mln PLN (Rok 2), mln PLN (Rok 3) i mln PLN (Rok 4).

### 6.2.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.3. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Wnioskodawca przyjął, iż prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi: 481 pacjentów w I roku refundacji, 491 – w II roku refundacji, 501 – w III roku refundacji oraz 511 w IV roku refundacji, z czego 65% stanowią chorzy nie leczeni uprzednio lapatynibem (gł. 2 linia leczenia mBC), a 35% – chorzy z progresją po leczeniu lapatynibem (3. i dalsza linia leczenia mBC).

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio mln PLN, mln PLN mln PLN oraz mln PLN w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022). Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno mln PLN (Rok 1), mln PLN (Rok 2), mln PLN (Rok 3) i mln PLN (Rok 4).

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 18,4 mln PLN, 40,6 mln PLN, 56,0 mln PLN oraz 70,0 mln PLN w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022). Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno mln PLN (Rok 1), mln PLN (Rok 2), mln PLN (Rok 3) i mln PLN (Rok 4).

PLN (Rok 3) i [redacted] mln PLN (Rok 4). [redacted]

Ponadto patrz ograniczenia przedstawione w rozdziale 6.2. AWA „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W celu wygospodarowania środków na refundację produktu leczniczego Kadcyla Wnioskodawca przedstawił rozwiązania, których realizacja może prowadzić do optymalizacji aktualnych wydatków budżetowych, skupiając się przede wszystkim na preparatach, które wymagają największych nakładów finansowych płatnika publicznego. Proponowany 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.

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (okres 09.2018-08.2022), biorąc pod uwagę wyniki BIA w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

### Zwiększenie sprzedaży najtańszych odpowiedników (sprzedaż apteczna).

W analizie przeprowadzono symulację oszczędności dla płatnika publicznego, wynikających ze zwiększenia sprzedaży najtańszych odpowiedników, dla których odpowiednio stosuje się przepis z art. 15, ust. 6 ustawy refundacyjnej z 12 maja 2011 r. Symulację przeprowadzono na przykładzie grupy limitowej "178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego", gdyż obejmuje ona preparaty dla których limit refundacyjny w przeliczeniu na zawartość (DDD) jest niższy, niż dla preparatu wyznaczającego podstawę limitu dla tej grupy. Oznacza to, że zwiększenie sprzedaży najtańszych leków (o najniższej cenie detalicznej za DDD) będzie generowało zmniejszenie wydatków płatnika publicznego. Założono konserwatywnie, że w horyzoncie analizy (4 lata, odpowiadające horyzontowi analizy wpływu na budżet) uzyskiwane roczne oszczędności będą na poziomie oszacowanym dla roku 2017 i nie będą one rosły. Obliczenia oparto na danych sprzedażowych NFZ (sprzedaż apteczna) dla okresu styczeń-październik 2017 roku (DGL 05/02/2018) oraz styczeń-listopad 2017 r. (DEF 09/01/2018) ekstrapolowanych na pełny rok kalendarzowy. Przyjęto, że prowadzone działania spowodują wzrost sprzedaży co najmniej 3 najtańszych preparatów (wg ceny detalicznej za DDD). Wzrost udziałów będzie 2-krotny i odbędzie się kosztem pozostałych preparatów, tak, aby łączna sprzedaż (zapotrzebowanie) nie zmieniła się.

**Tabela 70. Najtańsze i najczęściej kupowane preparaty rysperydonu (wg stanu na 1 marca 2018 r.)**

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 DDD leku [PLN]	
				pacjent	detaliczna
<b>Podstawa limitu</b>					
Ryspolit 1 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	7,18	7,54	10,30	0,80	2,58
<b>Najniższy koszt 1 DDD według ceny detalicznej</b>					
Orizon 2 mg x 60 szt.	32,40	34,02	43,04	0,13333	1,79333
Orizon 3 mg x 60 szt.	48,60	51,03	62,31	0,10667	1,73083
Orizon 4 mg x 60 szt.	64,80	68,04	81,06	0,10667	1,68875
<b>Najwyższy udział mierzony liczbą zrefundowanych DDD</b>					
Rispolept 2 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	15,03	15,78	20,30	0,40000	2,53750
Rispolept 3 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	21,99	23,09	28,98	0,26667	2,41500
Rispolept 4 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	29,31	30,78	37,80	0,20000	2,36250

Koszt wg ceny detalicznej za DDD 3 najtańszych preparatów rysperydonu jest niższy od preparatu będącego podstawą limitu o 30-35%, dlatego wzrost ich sprzedaży zmniejszy wydatki płatnika publicznego na refundację rysperydonu.

Przyjmując wysokość dopłat NFZ dla poszczególnych preparatów zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 26/02/2018) oraz wielkość sprzedaży wg danych NFZ za okres I-X.2017 rok (obecna roczna dynamika sprzedaży preparatów rysperydonu), obliczono łączny, roczny koszt refundacji preparatów z grupy limitowej 178.5 na 15 170 414 PLN rocznie.

Zakładając, że nastąpi co najmniej 2-krotny wzrost sprzedaży 3 najtańszych wg ceny detalicznej za DDD preparatów z tej grupy limitowej, w wyniku symulacji odnotowano zmianę podstawy limitu na preparat Ranperidon 4 mg x 30 szt. (3 blist.po 10 szt.). Oszacowane w tym scenariuszu wydatki płatnika publicznego na refundację preparatów z grupy 178.5, przy założeniu stałego zapotrzebowania liczonego wg DDD, wyniosły 11 408 645 PLN rocznie. Oznacza to, że w skali roku uzyskuje się oszczędności rzędu 3 761 769 PLN, co odpowiada zmniejszeniu wydatków płatnika o 24,8%. Uznano, że w wyniku zaproponowanego mechanizmu, 2-krotny przyrost sprzedaży nie wystąpi we wszystkich grupach limitowych, lecz jedynie dotyczyć będzie 5% wartości rocznej refundacji aptecznej.

Biorąc pod uwagę łączne wydatki NFZ na sprzedaż apteczną w 2017 roku, wynoszącą 8,215 mld PLN (dane za okres I-XI.2017 ekstrapolowane na pełny rok, tj.  $12/11 \times 7\,530\,870,53$  tys. PLN; DEF 09/01/2018) oraz możliwe oszczędności na poziomie 5% z potencjalnych 24,8% (tj. oszczędności na poziomie 1,24%, obliczonym jako  $5\% \times 24,8\%$ ) kwoty refundacji, uzyskano łączne roczne oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące 101 858 768 PLN.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

**Tabela 71. Prognozowane środki uwolnione dzięki zwiększeniu udziałów najtańszych odpowiedników w sprzedaży aptecznej**

Scenariusz	Łączne wydatki płatnika [PLN]
Stan aktualny (aktualna dynamika sprzedaży)	8 215 495 124
Wzrost sprzedaży najtańszych preparatów	8 113 636 356
<b>Uwolnione środki</b>	<b>101 858 768</b>

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zwiększenia sprzedaży preparatów najtańszych wg ceny detalicznej za DDD wynosi co najmniej 102 mln PLN rocznie.

#### Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji produktu leczniczego Kadcyla oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 72. Bilans wydatków płatnika (analiza z uwzględnieniem RSS)**

Rok refundacji	Przyrost wydatków [PLN]	Uwolnione środki [PLN]	Bilans wydatków [PLN]
Pierwszy okres rozliczeniowy refundacji		-101 858 768	
Drugi okres rozliczeniowy refundacji		-101 858 768	
Trzeci rok rozliczeniowy refundacji		-101 858 768	
Czwarty rok rozliczeniowy refundacji		-101 858 768	

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyla) 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.

**Tabela 73. Bilans wydatków płatnika (analiza bez uwzględnienia RSS)**

Rok refundacji	Przyrost wydatków [PLN]	Uwolnione środki [PLN]	Bilans wydatków [PLN]
Pierwszy okres rozliczeniowy refundacji		-101 858 768	
Drugi okres rozliczeniowy refundacji		-101 858 768	
Trzeci rok rozliczeniowy refundacji		-101 858 768	
Czwarty rok rozliczeniowy refundacji		-101 858 768	

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyla) 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.

## 8. Uwagi do zapisów 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.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu zaawansowany rak piersi, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono 14 grudnia 2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Kadcyla / trastuzumab emtansine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje dziewięciu agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia.

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 Kadcyla spełnił kryteria wykluczenia ze względu na oceną prowadzoną przez NICE. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 74. Rekomendacje refundacyjne dla Kadcyla (trastuzumab emtanzyna)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	NICE rekomenduje finansowanie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcja terapeutyczna, 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 powinni otrzymać wcześniejsze leczenie z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby a bo nawrót choroby powinien nastąpić w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego, pod warunkiem zapewnienia przez firmę zniżki ustalonej w ramach PAS (ang. patient access scheme). Komitet zauważył, że zaktualizowane dowody dostępne od czasu pierwotnej oceny potwierdzają, że T-DM1 jest klinicznie skuteczny, ze statystycznie istotną przewagą w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z lapatynibem stosowanym w skojarzeniu z kapecytabiną. Na podstawie danych przedstawionych komisji od ekspertów, w świetle uwag dostarczonych w ramach konsultacji, stwierdzono, że trastuzumab + kapecytabina jest najbardziej odpowiednim komparatorem dla T-DM1. W oparciu o analizy kliniczne i analizy efektywności kosztowej, w tym zaktualizowanego, złożonego PAS, najbardziej prawdopodobna wartość ICER dla trastuzumabu emtanzyny w porównaniu z trastuzumabem + kapecytabiną mieściła się w zakresie, który normalnie zostałby uznany za efektywny kosztowo, jeśli zastosowane zostaną kryteria końca okresu życia (ang. the end-of-life criteria). Komitet uznał zatem, że trastuzumab emtanzyna może być zalecany do stosowania w ramach NHS (National Health Service) w leczeniu HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi.
PHARMAC 2017	Podkomisja PTAC (ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) zaleciła, aby trastuzumab emtanzyna był finansowany z niskim priorytetem w leczeniu drugiego rzutu pacjentów z HER2 dodatnim przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali trastuzumab i taksan. Komitet zalecił skierowanie wniosku do podkomisji do spraw leczenia nowotworów w celu uzyskania porady dotyczącej prawdopodobnych korzyści dla pacjentów uprzednio leczonych pertuzumabem, wpływu na jakość życia, odpowiedniego miejsca i sekwencji leczenia w Nowej Zelandii, szacowanej liczby pacjentów i proponowanych kryteriów dostępu.



Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2017</b>	<p>Trastuzumab emtanzyna (Kadcyla®) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland. Wskazanie będące przedmiotem oceny: jako lek stosowany w monoterapii 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub</li> <li>o u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.</li> </ul> <p>W randomizowanym badaniu open-label III fazy, trastuzumab emtanzyna (Kadcyla®) zapewniał istotną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z aktywnym komparatorem. Rekomendacja SMC uwzględniła korzyści systemu dostępu pacjentów ze zniżki ustalonej w ramach PAS (ang. patient access scheme), która poprawia użyteczność kosztową trastuzumabu emtanzyny (Kadcyla®). Rekomendacja ta zależy od stałej dostępności PAS w ramach NHS Scotland lub od ceny katalogowej równoważnej lub niższej. Rekomendacja ta uwzględniła poglądy zebrane od PAC (ang. Patient and Clinician Engagement). Ocena leku została przeprowadzona po ponownym złożeniu wniosku w ramach procesu oceny leku sierocego i końca życia (ang. orphan equivalent and end of life proces).</p>
<b>AWMSG 2014</b>	Produkt spełnił kryteria wykluczenia ze względu na oceną prowadzoną przez NICE.
<b>CADTH 2014</b>	<p>Komitet ekspertów pERC (ang. Expert Review Committee) pCODR rekomenduje finansowanie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1, Kadcyla) u pacjentów HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi pod warunkiem poprawy współczynnika użyteczności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Finansowanie leki powinno być ograniczone do pacjentów o stanie sprawności 0-1 wg ECOG. Pacjenci powinni otrzymać wcześniejszą terapię trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią z powodu choroby przerzutowej lub nawrót choroby powinien nastąpić w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią. pERC przedstawił powyższą rekomendację, ponieważ był usatysfakcjonowany korzyścią kliniczną z leczenia T-DM1 w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Jednakże Komitet zauważa, że terapia T-DM1 nie może być uznana za kosztowo efektywną przy proponowanej poufnej cenie i w konsekwencji estymowanego zakresu współczynników ICER w porównaniu do terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.</p>
<b>HAS 2014</b>	<p>Komitet uważa, że rzeczywista korzyść (ang. actual benefit) ze stosowania leku Kadcyla w monoterapii, jest istotna w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali trastuzumab i taksan, oddzielnie lub w połączeniu. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać leczenie z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub nawrót choroby powinien wystąpić w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego. Komitet zaleca umieszczenie na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego we wskazaniu i dawkach zgodnych z zarejestrowanymi.</p> <p>Poprawa w rzeczywistej korzyści (ang. Improvement in actual benefit):</p> <p>Biorąc pod uwagę poprawę obserwowaną po zastosowaniu trastuzumabu emtanzyny (Kadcyla) stosowanego w monoterapii w porównaniu ze stosowaniem lapatynibu (Tyverb) w skojarzeniu z kapecytabiną (Xeloda) w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa, Komitet ds. Przejrzystości uważa, że Kadcyla stosowana w monoterapii zapewnia istotną poprawę rzeczywistej korzyści (IAB II) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali trastuzumab i taksan, oddzielnie lub w połączeniu.</p> <p>Zastosowanie terapeutyczne: W obecnym wskazaniu Kadcyla jest nową terapią stosowaną w drugiej i kolejnych liniach leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi.</p>
<b>IQWiG 2014</b>	<p>Korzyść z terapii trastuzumabem emtanzyna rozważano biorąc pod uwagę cztery subpopulacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Subpopulacja A, pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi. Wskazany odpowiedni komparator (ACT, ang. appropriate comparator therapy) – Radioterapia. Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści – dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</li> <li>o Subpopulacja B, pacjenci z HER2-dodatnim, przerzutowym rakiem piersi, u których wcześniej zastosowano terapię antracyklinami, taksanami i trastuzumabem. Wskazany ACT – lapatynib + kapecytabina. Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści – wskazuje się na znaczącą dodatkową korzyść.</li> <li>o Subpopulacja C, pacjenci z HER2-dodatnim, przerzutowym rakiem piersi, u których wcześniej zastosowano taksan i trastuzumab, lecz bez uprzedniej terapii antracyklinami. Wskazany ACT – Antracyklina (doksorubicyna, epirubicyna). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści - dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</li> <li>o Subpopulacja D, pacjenci z HER2-dodatnim, przerzutowym rakiem piersi, u których wcześniej zastosowano taksan i trastuzumab oraz terapia antracyklinami nie była możliwą opcją terapeutyczną. Wskazany ACT - Indywidualna terapia z uwzględnieniem odpowiednich wskazań rejestracyjnych zastosowanych leków. Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści - dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</li> </ul>
<b>NCPE 2014</b>	<p>NCPE nie rekomenduje refundowania preparatu Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) przy przedstawionej przez Wnioskodawcę cenie, we wskazaniu – w monoterapii 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 powinni otrzymać wcześniejsze leczenie z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby albo nawrót choroby powinien nastąpić w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.</p> <p>Na stronie internetowej NCPE odnaleziono informację, iż HSE (Ireland's Health Services) zatwierdził refundację leku Kadcyla po przeprowadzonych negocjacjach cenowych.*</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC	<p><b>PBAC Listopad 2014</b> PBAC odroczył wydanie rekomendacji na temat trastuzumabu emtanzyny wskazując na niepewność w modelu ekonomicznym, który pomija koszty po progresji choroby, charakter efektu leczenia i miejsce T-DM1 w schemacie terapeutycznym, od kiedy dostępny jest pertuzumab. trastuzumab + taksan. PBAC zauważył kliniczne zapotrzebowanie na T-DM1, jednak podkreślił ograniczenia w możliwości zastosowania dowodów pochodzących z kluczowego badania, biorąc pod uwagę, że progresja choroby pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiła podczas terapii skojarzonej trastuzumab + taksan, a nie podczas terapii skojarzonej pertuzumab + trastuzumab + taksan. co będzie miało najprawdopodobniej miejsce w praktyce klinicznej. Po spotkaniu Wnioskodawca przedstawił propozycję cenową dla trastuzumabu emtansyna, która została rozważona przez PBAC po zakończeniu sesji. PBAC zarekomendował umieszczenie trastuzumabu emtanzyny w części 100 Programu skutecznego finansowania chemoterapii (Section 100, Efficient Funding of Chemotherapy Drugs Program) w leczeniu pacjenta z przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, który wcześniej był leczony trastuzumabem + taksanem i którego choroba postępowała pomimo leczenia trastuzumabem choroby przerzutowej.</p>
	<p><b>PBAC Marzec 2014</b> PBAC odroczył wydanie rekomendacji dotyczącej włączenia trastuzumabu emtanzyny na listę finansowanych leków, w celu umożliwienia uprzedniego ustalenia i zaakceptowania użyteczności kosztowej trastuzumabu w leczeniu przerzutowego raka piersi, przed dokonaniem oceny użyteczności kosztowej wszystkich leków w przerzutowym raku piersi blokujących HER2, w tym trastuzumabu emtanzyny.</p>
	<p><b>PBAC Lipiec 2013</b> PBAC odrzucił wniosek na podstawie przyjęcia przez Wnioskodawcę niewłaściwego komparatora. PBAC uznał, że właściwym komparatorem jest lapatynib + kapecytabina i zauważył, że ICER względem temu schematu jest nieakceptowalnie wysoki.</p>

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

\* <http://www.ncpe.ie/drugs/trastuzumab-emtansine-kadcyla/> [dostęp: 14.12.2018 r.]

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 75. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Belgia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Bułgaria	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Chorwacja</b>	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Cypr	Nierefundowany	-	-
Czechy	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Dania	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Estonia</b>	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Finlandia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Francja	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Grecja</b>	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Hiszpania	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Holandia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Irlandia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Islandia	Nie dotyczy, brak leku w obrocie	-	-
Liechtenstein	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Litwa</b>	Nierefundowany	-	-
Luksemburg	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Łotwa</b>	Nierefundowany	-	-
Malta	Nie dotyczy, brak leku w obrocie	-	-
Niemcy	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Norwegia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Portugalia</b>	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Rumunia</b>	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Słowacja</b>	Nierefundowany	-	-
Słowenia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Szwajcaria	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Szwecja	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
<b>Węgry</b>	Nierefundowany	-	-
Wielka Brytania	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE
Włochy	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	NIE

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 31.12.2018 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Kadcyla (trastuzumab emtanzyny).

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Kadcyla (trastuzumab emtanzyny) jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.11.2018, znak PLR.4600.420.2018.26.AUO; PLR.4600.421.2018.25.AUO (data wpłynięcia do AOTMiT 15.11.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044;
- Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051.

### 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 zgony 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%.

### Alternatywne technologie medyczne

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.

Ponadto zasadnym byłoby dokonanie porównania T-DM1 z komparatorem w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym trastuzumab emtanzyny (T-DM1) może być stosowany u chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem, gdy nawrót choroby nastąpił w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia, tj. w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Zgodnie z ChPL Tyverb lapatynib jest stosowany „w skojarzeniu z kapecytabiną 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 raka piersi z przerzutami”, tj. w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi. W związku z powyższym w opinii AOTMiT terapia skojarzona lapatynib + kapecytabina nie stanowi komparatora dla T-DM1 w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

W związku z powyższym istnieje niepewność wyboru komparatora dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w ramach I linii terapii systemowej w badaniu EMILIA była niewielka (n=118, 11%).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją (EMILIA i TH3RESA) oraz 9 badań bez randomizacji – 3 jednoramienne badania kliniczne (Burris 2011, Gupta 2013, Krop 2012) i 6 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017, Vici 2017 i Yardley 2015).

#### RCT EMILIA – trastuzumab emtanzyna vs lapatynib + kapecytabina, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami

- Przeżycie całkowite (OS)

W pierwszej analizie interim stwierdzono istotnie statystycznie (IS) mniejsze ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81), p = 0,0005.

W drugiej analizie interim (odcięcie danych 31 lipca 2012 r.) mediana okresu obserwacji wyniosła 19,1 (zakres: 0-40) miesięcy w grupie T-DM1 oraz 18,6 (zakres: 0-41) miesięcy w grupie kontrolnej. Mediana OS była IS (p < 0,001) większa u chorych z grupy leczonej T-DM1, w porównaniu do pacjentów otrzymujących lapatynib z kapecytabiną, odpowiednio 30,9 vs 25,1 miesięcy. Ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było o 32% niższe u pacjentów z grupy interwencji, w porównaniu do kontroli, HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85).

W ostatniej analizie OS (data odcięcia danych: 31 grudnia 2014 r.) mediana okresu obserwacji wyniosła 41,9 (IQR: 34,6; 50,7) miesiąca w grupie T-DM1 i 47,8 (IQR: 41,9; 55,5) miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana OS, podobnie jak dla drugiej analizy interim, była większa u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny, odpowiednio 29,9 vs 25,9 miesiąca.

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W głównej analizie (wykonanej przez niezależną zaślepioną komisję z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych) wykazano IS wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących T-DM1, w porównaniu do pacjentów leczonych terapią skojarzoną lapatynibem i kapecytabiną; mediany PFS wyniosły w grupach odpowiednio 9,6 vs 6,4 miesięcy. Hazard względny dla tego porównania wskazywał na 35% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym punkcie czasowym w przypadku zastosowania T-DM1 w stosunku do leczenia kontrolnego, HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77) i wynik ten był IS, p < 0,0001.

Analiza wykonana przez badaczy była zgodna z wynikami uzyskanymi przez niezależną zaślepioną komisję. Mediany PFS wyniosły 9,4 vs 5,8 miesięcy, odpowiednio w grupach interwencji oraz kontroli, a hazard względny z uwzględnieniem czynników stratyfikacji wyniósł 0,66 (95% CI: 0,56; 0,77), p < 0,0001 (bez stratyfikacji HR = 0,66 [95% CI: 0,57; 0,78]).

- Odpowiedź na leczenie

Terapia T-DM1 skutkowała zwiększeniem odsetka chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie, w porównaniu do terapii kontrolnej: 43,6% vs 30,8%, różnica wynosiła 12,7 (95% CI: 6,0; 19,4) punktów procentowych i była IS (p < 0,001). Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie również był dłuższy u chorych otrzymujących T-DM1 (mediana 12,6 [95% CI: 8,4; 20,8] miesięcy) niż u chorych z grupy kontrolnej (mediana 6,5 [95% CI: 5,5; 7,2] miesięcy).

Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami w częstości występowania odpowiedzi całkowitej (1,0% vs 0,5%, interwencja vs kontrola), natomiast częstość odpowiedzi częściowej (składającej się w głównej mierze na odpowiedź obiektywną, z uwagi na małą częstość odpowiedzi całkowitej) różniła się IS pomiędzy grupami (42,6% vs 30,3%).

- Czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby

Pogorszenie objawów choroby obserwowano nieco rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1 (54,7% pacjentek) niż u chorych z grupy kontrolnej (57,8%). Mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby była znacznie dłuższa u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych które otrzymywały skojarzenia lapatynib + kapecytabina: 7,1 vs 4,6 miesięcy. Obserwowane różnice były IS i wykazano, że ryzyko pogorszenia objawów choroby w danym czasie jest IS niższe u pacjentek leczonych T-DM1 w stosunku do kontroli: HR = 0,796 (95% CI: 0,667; 0,951), p = 0,0121. Dodatkowe analizy wrażliwości wykonane przez autorów badania potwierdziły te obserwacje: 6,0 vs 4,3 miesiące (mediana T-DM1 vs kontrola), HR = 0,788 (95% CI: 0,660; 0,941), p = 0,0089 dla analizy uwzględniającej wpływ brakujących pomiarów oraz 6,6 vs 4,2 miesięcy, HR = 0,820 (95% CI: 0,686; 0,979), p = 0,0286 dla analizy uwzględniającej zakłócenia wynikające z opóźnionego raportowania objawów choroby.

- Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby

Klinicznie istotną poprawę objawów choroby obserwowano częściej u chorych, które otrzymywały T-DM1 (55,3%) niż u chorych z grupy kontrolnej (49,4%), obserwowane różnice nie osiągnęły IS ( $p = 0,0842$  dla analizy ze stratyfikacją na region, liczbę wcześniejszych chemioterapii, zajęcie narządów).

- Zmiana wyniku TOI-PFB

W publikacji Welslau 2014 przedstawiono informacje na temat różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku TOI-PFB od wartości wyjściowej do określonego punktu czasowego. Zaznaczono, że w większości rozpatrywanych punktów czasowych wynik wskazywał na korzyść T-DM1 (wyjątek stanowiły punkty czasowe w 48. tygodniu leczenia oraz rok po zakończeniu leczenia, których w publikacji Welslau 2014 nie przedstawiono), niemniej w żadnym z tych punktów czasowych różnice wobec grupy kontrolnej nie były IS.

- Ocena podskali oceniającej dobrostan fizyczny pacjenta

W analizie podskali PWB (z ang. Physical Well-Being) wykazano istotne klinicznie (i statystycznie) różnice między grupami dla elementu „zaniepokojenie niepożądanymi efektami leczenia”, które wskazywały na korzyść terapii T-DM1 w tygodniach 6-24. W pozostałych elementach podskali również odnotowano wyniki wskazujące na korzyść terapii T-DM1, jednak ocena różnic między grupami nie była IS dla każdego punktu czasowego.

- Czas do niepowodzenia leczenia

Zastosowanie T-DM1 w porównaniu do kontroli IS wydłużało czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia – mediana tego czasu wyniosła odpowiednio 7,9 vs 5,8 miesięcy, natomiast hazard względny obliczony dla tego porównania wyniósł 0,703 (95% CI: 0,602; 0,820).

- Czas do wystąpienia progresji objawów

Nie odnotowano IS różnic w medianie czasu do wystąpienia progresji objawów wśród chorych leczonych T-DM1 vs lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną 7,2 vs 5,5 miesięcy, HR = 0,696 (95% CI: 0,328; 1,476);  $p = 0,3378$ .

RCT TH3RESA – trastuzumab emtanzyna vs wybór lekarza, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i lapatynibem

- Przeżycie całkowite (OS)

W analizowanym okresie czasu odsetek zgonów był niższy wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do pacjentek poddanych terapii jednym ze schematów leczenia systemowego wybranych przez lekarza (54,7% vs 59,1%). Mediana całkowitego przeżycia w grupie T-DM1 wyniosła 22,7 miesięcy i była dłuższa od analogicznego wskaźnika w grupie TPC (15,8 mies.). Roczne przeżycie całkowite, estymowane funkcją Kaplana-Meiera na etapie oceny śródkresowej (Krop 2014) wyniosło 68,6% (95% CI: 59,9; 77,3) w grupie T-DM1 i 56,9% (95% CI: 42,2; 71,6) w grupie TPC. Analogiczny wskaźnik dla 6 miesięcy wyniósł 90,9% (95% CI: 87,8; 94,0) i 78,3% (95% CI: 71,5; 85,2) odpowiednio w grupie T-DM1 i TPC. Ostateczna analiza hazardu względnego (Krop 2017) wykazała IS zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych T-DM1, o 32% w porównaniu do grupy kontrolnej; HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85);  $p = 0,0007$ . Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka uzyskany wynik jest także istotny klinicznie.

- Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Analiza populacji ITT wykazała IS wydłużenie czasu przeżycia bez progresji wśród pacjentek otrzymujących trastuzumab emtanzynę w porównaniu z chorymi z grupy TPC; HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66);  $p < 0,0001$ . Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu związane ze stosowaniem T-DM1 o 47% jest wynikiem klinicznie istotnym. Mediana PFS w grupie T-DM1 była dłuższa niż w grupie TPC; 6,2 (95% CI: 5,59; 6,87) vs 3,3 (95% CI: 2,89; 4,14).

- Odpowiedź na leczenie

Wśród pacjentek z mierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia badania, 108 (31,3%) z 345 chorych z grupy T-DM1 osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie ocenioną wg RECIST v.1.1 w porównaniu z 14 pacjentami (8,6%) spośród 163 chorych z grupy TPC. Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi w toku leczenia T-DM1 było ponad trzykrotnie wyższe niż w trakcie standardowego leczenia systemowego, a wynik był IS; RB = 3,64 (95% CI: 2,16; 6,16). Niska wartość NNT wskazuje także na istotność kliniczną opisanego wyniku; NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

U chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania T-DM1 (N = 108) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,6; 10,5), natomiast u chorych z odpowiedzią w grupie TPC (N = 14) mediana DoR nie została osiągnięta.

- Poprawa stanu zdrowia/jakości życia pacjenta w ocenie wg EORTC QLQ-C30

Ocena PROs na podstawie danych z badania TH3RESA wykazała, że leczenie T-DM1 zamiast inną, wybraną przez lekarza terapią systemową, związane jest z IS wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta

istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości objawów choroby w postaci zmęczenia [RB = 1,20 (95% CI: 1,01; 1,42); NNT = 9 (95% CI: 5; 97)], nudności i wymiotów [RB = 1,68 (95% CI: 1,07; 2,65); NNT = 10 (95% CI: 6; 40)] oraz duszności [RB = 1,78 (95% CI: 1,25; 2,53); NNT = 6 (95% CI: 4; 12)]. Ponadto chorzy w grupie T-DM1 częściej niż pacjentki w grupie TPC uzyskiwali wynik świadczący o istotnej klinicznie poprawie w obszarze jakości życia związanym z pełnieniem ról społecznych; różnica na granicy IS [RB = 1,28 (95% CI: 1,00; 1,63), p = 0,0457; NNT = 9 (95% CI: 5; 109)].

- Czas do progresji dolegliwości bólowych (EORTC QLQ-BM22, zużycie leków opioidowych)

Czas do progresji dolegliwości bólowych był zbliżony w grupach T-DM1 i TPC. Różnica nie była IS. Ponadto w cytowanej pracy podano informację, że średnie nasilenie bólu wg oceny w kwestionariuszu EORTC QLQ-BM22 nie wykazywało klinicznie istotnych zmian w przebiegu badania.

#### Badania bez randomizacji

- Przeżycie wolne od progresji choroby

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).

- Odpowiedź na leczenie

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.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

RCT EMILIA – trastuzumab emtanzyna vs lapatynib + kapecytabina, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami

- Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie i poważne

Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem występowały z podobną częstością wśród chorych otrzymujących T-DM1 (96,7%) oraz u chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną (98,0%) – nie wykazano IS różnic w ryzyku względnym wystąpienia ZN między tymi grupami, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01), p = 0,2373. Z kolei ryzyko wystąpienia poważnych ZN (w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia) było mniejsze o 20% u chorych leczonych T-DM1, w porównaniu do chorych leczonych lapatynibem/kapecytabiną, a obserwowane różnice były IS: RR = 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90), p = 0,0002. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 9 (95% CI: 6; 18), co oznacza że lecząc chorych T-DM1 zamiast skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ZN w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania ciężkich (serious) ZN ogółem (p = 0,4980) oraz w większości takich zdarzeń dotyczących poszczególnych układów narządów. Jedynie ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych było IS, dwukrotnie większe dla T-DM1 w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 6% vs 3%, RR = 1,93 [95% CI: 1,07; 3,48], p = 0,0290, NNH = 33 [95% CI: 18; 267]).

- Zdarzenia niepożądane, bez względu na stopień nasilenia

Ogółem, w badaniu EMILIA najczęściej obserwowano ZN 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 (trzy najczęściej występujące AEs) 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%). Nudności występowały z podobną częstością w obu grupach i nie stwierdzono IS różnic w ryzyku ich wystąpienia (p = 0,1244). Ryzyko wystąpienia biegunki oraz wymiotów było istotnie niższe wśród chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,32 (95% CI: 0,27; 0,37), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 3) oraz RR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,84), p = 0,0005, NNT = 11 (95% CI: 7; 23). Z kolei, zmęczenie oraz trombocytopenia występowały IS częściej wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do kontroli: RR = 1,24 (95% CI: 1,04; 1,49), p = 0,0171, NNH = 14 (95% CI: 8; 75) w przypadku zmęczenia oraz RR = 10,67 (95% CI: 6,26; 18,19), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 4; 5) w przypadku trombocytopenii.

- Zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi)

W grupie T-DM1 odnotowano 4 (0,8%) zgony spowodowane ZN (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, wodogłowia, 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 IS różnic między grupami zarówno w ryzyku wystąpienia AEs skutkujących zgonem ( $p = 0,7336$ ), jak i zgonów związanych z leczeniem ( $p = 0,9960$ ).

#### RCT TH3RESA – trastuzumab emtanzyna vs wybór lekarza, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i lapatynibem

- Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie i poważne

Co najmniej jedno ZN wystąpiło u większości pacjentek w grupach T-DM1 i TPC (93,5% vs 88,6%). Różnica nie była IS. Ze zbliżoną częstością odnotowywano także występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (25,3% vs 22,3%). Różnica nie była IS. Poważne ZN (tj. w co najmniej 3. stopniu nasilenia) występowały u 40,0% i 47,3% chorych, odpowiednio w grupach T-DM1 i TPC; różnica nie była IS.

- Zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane ze ZN)

W grupie T-DM1 odnotowano 9 zgonów (2,2%) z powodu AEs. 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 nieznaną przyczyną. W grupie TPC wystąpiły trzy zgony (1,6%) związane z AEs, do których doszło w następstwie niekardiogenego 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 IS.

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 niekardiogenego obrzęku płuc).

#### Badania bez randomizacji

ZN odnotowano u większości chorych uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych, ale w większości przypadków nie były one ciężkie – takie ZN przedstawiono w próbie Gupta 2013 i wystąpiły one u około 8% chorych. Częstość przerywania leczenia spowodowana ZN 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 ZN w analizowanych badaniach było zmęczenie (62%-65% chorych), nudności (około 37%-65% chorych), oraz trombocytopenia (około 35%-38%).

- Zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4

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

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badań:

- EMILIA dla porównania z lapatynibem stosowanym w skojarzeniu z kapecytabiną, u pacjentów nieleczonych uprzednio lapatynibem;
- TH3RESA dla porównania z chemioterapią z wyboru lekarza (CTH), w monoterapii lub skojarzeniu (niezawierającej trastuzumabu), u pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem.



W obu badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę trastuzumabu emtanzyny w monoterapii nad przyjętym komparatorem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce terapii skojarzonej lapatynib + kapecytabina jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap wyniósł [redacted] z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 579 059 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS. [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce chemioterapii z wyboru lekarza jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania T-DM1 vs CTH wyniósł [redacted] z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 232 573 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS. [redacted]

[redacted] dla scenariusza bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy przedstawiono w rozdziale 5.2.2. „Wyniki analizy progowej”

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT wskazujących na przewagę T-DM1 w porównaniu do schematu LAP + KAP oraz CTH w zakresie przeżycia całkowitego, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miała wyższa cena i wyższe koszty związane z terapią trastuzumabem emtanzyny w porównaniu do przyjętych komparatorów oraz po stronie wyników zdrowotnych - dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego związany z leczeniem T-DM1. W związku z niepewnością związaną z nieuwzględnieniem w analizie kosztów Lap+Kap po progresji terapii T-DM1 oraz wątpliwościami dotyczącymi wyników zdrowotnych dla grupy leczonej CTH w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Wnioskodawca przyjął, iż prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi: 481 pacjentów w I roku refundacji, 491 – w II roku refundacji, 501 – w III roku refundacji oraz 511 w IV roku refundacji, z czego 65% stanowią chorzy nie leczeni uprzednio lapatynibem (gł. 2 linia leczenia mBC), a 35% – chorzy z progresją po leczeniu lapatynibem (3. i dalsza linia leczenia mBC).

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN oraz [redacted] mln PLN w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022). Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno [redacted] mln PLN (Rok 1), [redacted] mln PLN (Rok 2), [redacted] mln PLN (Rok 3) i [redacted] mln PLN (Rok 4). [redacted]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 18,4 mln PLN, 40,6 mln PLN, 56,0 mln PLN oraz 70,0 mln PLN w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022). Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno [redacted] mln PLN (Rok 1), [redacted] mln PLN (Rok 2), [redacted] mln PLN (Rok 3) i [redacted] mln PLN (Rok 4). [redacted]

Ponadto patrz ograniczenia przedstawione w rozdziale 6.2. AWA „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz AWA rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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 Kadcyla spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 76. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym trastuzumab emtanzyny (TDM1) może być stosowany u chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem, gdy nawrót choroby nastąpi w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia, tj. w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Zgodnie z ChPL Tyverb lapatynib podawany w skojarzeniu z kapecytabiną (komparator dla TDM1 wybrany przez Wnioskodawcę) jest stosowany u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, tj. w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi. W związku z powyższym w opinii AOTMiT terapia skojarzona lapatynib + kapecytabina nie stanowi komparatora dla TDM1 w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.</p> <p>Powyższe skutkuje także niespełnieniem § 4. ust.1 pkt 2 i § 4. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>Zgodnie z argumentami przedstawionymi w rozdz. 3.6. AWA „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” istnieje niepewność wyboru komparatora dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w ramach I linii terapii systemowej w badaniu EMILIA była niewie ka (n=118, 11%).</p>
<p>Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). W świetle uwag Agencji dotyczących analizy klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez TDM1 chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi leczonych w pierwszej linii leczenia, co może wpłynąć na wzrost liczebności populacji docelowej.</p>	NIE	<p>W związku wątpliwościami przedstawionymi w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, istnieje niepewność wyboru komparatora dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w ramach I linii terapii systemowej w badaniu EMILIA była niewielka (n=118, 11%).</p>

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### **Analiza kliniczna:**

Według analityków Agencji, zasadnym byłoby dokonanie porównania T-DM1 z komparatorem w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym trastuzumab emtanzyny (T-DM1) może być stosowany u chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem, gdy nawrót choroby nastąpił w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia, tj. w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Zgodnie z ChPL Tyverb lapatynib jest stosowany „w skojarzeniu z kapecytabiną 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 raka piersi z przerzutami”, tj. w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi. W związku z powyższym w opinii AOTMiT terapia skojarzona lapatynib + kapecytabina nie stanowi komparatora dla T-DM1 w pierwszej linii leczenia chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

W związku z powyższym istnieje niepewność wyboru komparatora dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w ramach I linii terapii systemowej w badaniu EMILIA była niewielka (n=118, 11%).

### **Analiza ekonomiczna:**

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów Lap+Kap stosowanego po progresji choroby podczas terapii T-DM1. Szczegóły przedstawiono rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Boyras 2013** Boyraz B, Sendur MA, Aksoy S, Babacan T, Roach EC, Kizilarslanoglu MC, Petekkaya I, Altundag K. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(4):405-414
- Burris 2011** Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(4):398-405.
- Corrigan 2014** Corrigan PA, Cicci TA, Auten JJ, Lowe DK. Ado-trastuzumab Emtansine: A HER2-Positive Targeted Antibody-Drug Conjugate. *Ann Pharmacother* 2014; 48(11):1484-1493
- Dhillon 2014** Dhillon S. Trastuzumab emtansine: A review of its use in patients with her2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab-based therapy. *Drugs* 2014; 74(6):675-686
- Diéras 2017** Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop IE, Blackwell K, Hoersch S, Xu J, Green M, Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6):732-742
- Dzimitrowicz 2016** Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, Hood A, Abdelghany O, Raghavendra AS, Tripathy D, Valero V, Hatzis C, Puzstai L, Murthy R. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. *J Clin Oncol* 2016; 34(29):3511-3517
- Fabi 2017** Fabi A, De Laurentiis M, Caruso M, Valle E, Moscetti L, Santini D, Cannita K, Carbognin L, Ciccarese M, Rossello R, Arpino G, Leonardi V, Montemurro F, Verde N, Generali D, Zambelli A, Scandurra G, Russillo M, Paris I, D'Ottavio AM, Filippelli G, Giampaglia M, Stani S, Fabbri A, Alesini D, Cianniello D, Giannarelli D, Cognetti F. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. *Oncotarget* 2017; 8(38):64481-64489
- Giordano 2014** Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Gonzalez-Angulo AM, Krop I, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(19):2078-2099
- Gupta 2013** Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu Y-W, Shih T, Loecke D, Joshi A, Saad O, Yi J-H, Girish S. Effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) on Qt interval and safety of pertuzumab plus T-DM1 in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; 2(1):11-24.
- Jacot 2016** Jacot W, Pons E, Frenel J-S, Guiu S, Levy C, Heudel PE, Bachelot T, D'Hondt V, Darlix A, Firmin N, Romieu G, Thezenas S, Dalenc F. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):307-318. doi:10.1007/s10549-016-3828-6.
- Krop 2012** Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Rugo HS. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012; 30(26):3234-3241.
- Krop 2014** Krop IE, Kim SB, Gonzales-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:689-699.
- Krop 2015** Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Diéras V. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: A retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015; 26(1):113-119
- Krop 2015a** Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, Citron ML, Campone M, Xu N, Smitt M, Gianni L. Feasibility and Cardiac Safety of Trastuzumab Emtansine After Anthracycline-Based Chemotherapy As (neo)Adjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015, 33(10): 1136-1142
- Krop 2017** Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):743-754.
- Laakmann 2017** Laakmann E, Muller V, Schmidt M, Witzel I. Systemic Treatment Options for HER2-Positive Breast Cancer Patients with Brain Metastases beyond Trastuzumab: A Literature Review. *Breast Care (Basel)* 2017; 12(3):168-171
- Ma 2016** Ma B, Ma Q, Wang H, Zhang G, Zhang H, Wang X. Clinical efficacy and safety of T-DM1 for patients with HER2-positive breast cancer. *Onco Targets Ther* 2016; 9:959-976
- Martinez 2016** Martinez MT, Perez-Fidalgo JA, Martin-Martorell P, Cejalvo JM, Pons V, Bermejo B, Martin M, Albanell J, Lluch A. Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97:96-106

- Mendes 2015** Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, Andrade S, Batel-Marques F. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer - a systematic review. *Breast Cancer Res* 2015; 17:140
- Nachtnebel 2013** Nachtnebel A, Pokowska M, Czeczot J, Jopi R, Poggiani C. Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>TM</sup>) for previously treated patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013 (2)
- Nielsen 2013** Nielsen DL, Kumler I, Palshof JAE, Andersson M. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. *MonoClonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors*. *Breast* 2013; 22(1):1-12
- Okines 2017** Okines A, Irfan T, Khabra K, Smith I, O'Brien M, Parton M, Noble J, Stanway S, Somaiah N, Ring A, Johnston S, Turner N. Development and responses of brain metastases during treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2 positive advanced breast cancer: A single institution experience. *Breast J* 2017
- Patel 2014** Patel KC, Hageman K, Cooper MR. Ado-trastuzumab emtansine for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71(7):537-548
- Schramm 2015** Schramm A, De Gregorio N, Widschwendter P, Fink V, Huober J. Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer - A Systematic Review. *Breast Care* 2015; 10(3):173-178
- Sendur 2013** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(8):1015-1024
- Shen 2016** Shen K, Ma X, Zhu C, Wu X, Jia H. Safety and Efficacy of Trastuzumab Emtansine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: a Meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6:23262
- Verma 2012** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1783-1791.
- Verma 2012a** Verma s, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 2012;23(suppl 9):ixe5,LBA12.
- Vici 2017** Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, Sperduti I, Natoli C, Mentuccia L, Di Lauro L, Sergi D, Marchetti P, Santini D, Magnolfi E, Iezzi L, Moscetti L, Fabbri A, Cassano A, Grassadonia A, Omarini C, Piacentini F, Botticelli A, Bertolini I, Scinto AF, Zampa G, Mauri M, D'Onofrio L, Sini V, Barba M, Maugeri-Sacca M, Rossi E, Landucci E, Tomao S, Alberti AM, Giotta F, Ficorella C, Adamo V, Russo A, Lorusso V, Cannita K, Barni S, Laudadio L, Greco F, Garrone O, Della Giulia M, Marolla P, Sanguineti G, Di Cocco B, Ciliberto G, De Maria R, Gamucci T. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget* 2017; 8(34):56921-56931
- Welslau 2014** Welslau M, Diéras V, Sohn J-H, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, Althaus B, Guardino E, Miles D. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014; 120(5):642-651
- Yan 2017** Yan H, Yu K, Zhang K, Liu L, Li Y. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): a meta-analysis of randomized controlled trial. *Oncotarget* 2017; 8:102458-102467.
- Yardley 2015** Yardley DA, Krop IE, LoRusso PM, Mayer M, Barnett B, Yoo B, Perez EA. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients With HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with chemotherapy and 2 or more HER2-targeted agents: Results from the T-PAS expanded access study. *Cancer J* 2015; 21(5):357-364
- Yu 2015** Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and safety of HER2-targeted agents for breast cancer with HER2-overexpression: A network meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(5)
- Zhu 2015** Zhu X, Verma S. Targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer: A review of the literature. *Curr Oncol* 2015; 22:S19-S28

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2018** American Society of Clinical Oncology. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal Of clinical Oncology* Volume 36, number 26, September 10 2018. Data ostatniego dostępu: 31.12.2018
- AWMSG 2014** All Wales Medicines Strategy Group. trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>®</sup>). Reference No. 1390 Excluded date: 26/02/2014 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1390> [dostęp: 14.12.2018 r.]
- CADTH 2014** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Trastuzumab emtansine (Kadcyla) for MBC - Partially Unredacted pERC Final Recommendation. January 10, 2014 <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-kadcyla-mbc-fn-rec.pdf> [17.12.2018 r.]
- ESO-ESMO 2018** Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 4rd ESO-ESMO international guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 29: 1634-1657. Data ostatniego dostępu: 31.12.2018
- HAS 2014** Haute Autorité de santé. TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion. 19 March 2014. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/kadcyla\\_en\\_ct13453\\_val.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/kadcyla_en_ct13453_val.pdf) [dostęp: 17.12.2018 r.]
- IQWiG 2014** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Extract of dossier assessment A14-01. Trastuzumab emtansine – Benefit assessment acc. to §35a SGB V. 28 March 2014
- NCCN 2018** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer version 3.2018-October 25, 2018. Data ostatniego dostępu: 31.12.2018

<b>NCPE 2014</b>	National Centre for Pharmacoeconomics. Trastuzumab emtansine (Kadcyla®) is indicated for the treatment of adult patients with HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and taxane, separately or in combination. June 2014.
<b>NICE 2017</b>	The National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane Technology appraisal guidance Published: 19 July 2017 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta458/resources/trastuzumab-emtansine-for-treating-her2positive-advanced-breast-cancer-after-trastuzumab-and-a-taxane-pdf-82604851808965">https://www.nice.org.uk/guidance/ta458/resources/trastuzumab-emtansine-for-treating-her2positive-advanced-breast-cancer-after-trastuzumab-and-a-taxane-pdf-82604851808965</a> [dostęp: 14.12.2018 r.]
<b>PBAC Lipiec 2013</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document July 2013 PBAC Meeting. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/trastuzumab-emtansine-psd-07-2013.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/trastuzumab-emtansine-psd-07-2013.pdf</a> [dostęp: 17.12.2018 r.]
<b>PBAC Listopad 2014</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pertuzumab-trastuzumab-psd-11-2014.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pertuzumab-trastuzumab-psd-11-2014.pdf</a> [dostęp: 17.12.2018 r.]
<b>PBAC Marzec 2014</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2014 PBAC Meeting. <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/Trastuzumab">http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/Trastuzumab</a> [dostęp: 17.12.2018 r.]
<b>PHARMAC 2017</b>	PTAC meeting held on 9 & 10 November 2017 (minutes for web publishing). 5. Trastuzumab emtansine for HER-2 positive metastatic breast cancer. <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-11.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-11.pdf</a> [dostęp: 17.12.2018 r.]
<b>PTOK 2014</b>	Jassem J, Krzekowski M, Bobek-Billewicz B, i wsp. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Rak piersi. Aktualizacja na dzień 03.12.2014.
<b>SMC 2017</b>	trastuzumab emtansine, 100mg and 160mg, powder for concentrate for solution for infusion (Kadcyla®) SMC No. (990/14). 10 March 2017. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2436/trastuzumab_emtansine_kadcyla_resub_final_march_2017_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2436/trastuzumab_emtansine_kadcyla_resub_final_march_2017_for_website.pdf</a> [dostęp: 14.12.2018 r.]

#### Pozostałe publikacje

<b>AWA Ibrance Zlecenie 106/2017 w BIP AOTMiT</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 106/2017. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_[palbocykl]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_[palbocykl]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf</a> [dostęp: 15.10.2018 r.]
<b>ChPL Kadcyla</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kadcyla.
<b>EPAR Kadcyla</b>	European Medicines Agency. Kadcyla, Assessment report. Kisqali. International non-proprietary name: trastuzumab emtansine. Procedure No. EMEA/H/C/002389; 17/09/2018 Procedure No. EMEA/H/C/004213/0000. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla</a> [dostęp: 02.01.2019 r.]
<b>ERG 2014</b>	Squires H, Simpson E, Harvey R, Stevens J, Buckley H, Stevenson M. T-DM1 for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. a Single Technology Assessment. University of Sheffield, 2014.
<b>EudraVigilance 2018</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a> Data ostatniego dostępu: 31.12.2018
<b>Lloyd 2006</b>	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006; 95(6):683-90.
<b>Sherrill 2008</b>	Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapa-tinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2008;99(5):711–715.
<b>Smaga 2014</b>	Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014. <a href="http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Dokumenty/instytuty/IZWOZ/Rak_piersi_raport.pdf">http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Dokumenty/instytuty/IZWOZ/Rak_piersi_raport.pdf</a> [dostęp: 12.10.2018 r.]
<b>WHO-UMC 2018</b>	VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostęp on-line: <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> . Data ostatniego dostępu: 31.12.2018.

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. [REDACTED]. Wersja 1.0, Kraków 2018.
- Zał. 6. Aktualizacja analizy ekonomicznej przekazana w ramach uzupełnienia do raportu HTA dla Kadcyla (trastuzumab emtanzyna).
- Zał. 7. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Zał. 8. Uzgodniony projekt programu lekowego.