



Opinia nr 113/2019

z dnia 23 grudnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8)

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania trastuzumabu emtanzyny w leczeniu raka piersi z przerzutami do kości i OUN w populacji męskiej. Analizę kliniczną oparto o randomizowane badania kliniczne TH3RESA, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny u chorych po przebytym leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu z innym leczeniem systemowym, wybranym przez lekarza.

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



w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 dla domen: ból, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne.

Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu TH3RESA brak jest wyników dla subpopulacji męskiej. Mężczyźni stanowili jedynie 0,7% (n=3) pacjentów w ramieniu T-DM1, oraz 0,5% (n=1) w ramieniu komparatora. Z powodu braku danych dla populacji męskiej przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej, zatem głównie dla kobiet. Dodatkowo brak jest wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości oraz OUN, brak również danych odnośnie odsetka pacjentów z przerzutami do kości oraz OUN. Na podstawie analizy wyników w podgrupach przedstawionych w publikacji Krop 2014 można stwierdzić, że odsetek pacjentów z leczonymi, asymptomatycznymi przerzutami do mózgu wynosi w grupie T-DM1 9,9% (40 z 404 pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej 13,6% (27 ze 198 pacjentów), brak jednak danych czy pacjenci ci mieli również przerzuty do kości. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów z przerzutami do kości, brak również danych jaki odsetek stanowili tacy pacjenci.

Rekomendacja National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 zaznaczają, że ze względu na brak badań klinicznych nakierowanych na populację mężczyzn, wyniki z ogólnych badań klinicznych przeprowadzonych głównie na kobietach, ekstrapoluje się na mężczyzn.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Kadcyła.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1), jest koniugatem:

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

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

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

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

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

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania trastuzumabu emtanzyny w leczeniu raka piersi z przerzutami do kości i OUN w populacji męskiej.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- 1 pierwotne badania z randomizacją bez zaślepienia:
 - TH3RESA – w badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny u chorych po przebytym leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu z innym leczeniem systemowym, wybranym przez lekarza (TPC – ang. *treatment of physician's choice*). Mediana okresu obserwacji w przypadku ostatecznej oceny przeżycia całkowitego wynosiła 30,5 miesiąca. W badaniu wzięło udział 602 pacjentów;
- 3 jednoramienne badania kliniczne (Burris 2011, Gupta 2013, Krop 2012)
- 6 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017, Vici 2017 i Yardley 2015).

Ryzyko błędu systematycznego dla badania TH3RESA oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla większości domen. Ryzyko zostało ocenione:

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

W badaniu TH3RESA brak jest wyników dla subpopulacji męskiej, która stanowiła znikomy odsetek pacjentów w uwzględnionych badaniach, jednak kryteria włączenia do jedynego uwzględnionego badania RCT TH3RESA umożliwiały włączanie mężczyzn. Mężczyźni stanowili jedynie 0,7% (n=3) pacjentów w ramieniu T-DM1, oraz 0,5% (n=1) w ramieniu komparatora. Z powodu braku danych dla populacji męskiej przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej, zatem głównie dla kobiet. Dodatkowo brak jest wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości oraz OUN, brak również danych odnośnie odsetka pacjentów z przerzutami do kości oraz OUN. Na podstawie analizy wyników w podgrupach przedstawionych w publikacji Krop 2014 można stwierdzić, że odsetek pacjentów z leczonymi, asymptomatycznymi przerzutami do mózgu wynosi w grupie T-DM1 9,9% (40 z 404 pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej 13,6% (27 ze 198 pacjentów), brak jednak danych czy pacjenci ci mieli również przerzuty do kości. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów z przerzutami do kości, brak również danych jaki odsetek stanowili tacy pacjenci.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

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

Dodatkowo posłużono się następującymi kwestionariuszami:

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

W ramach przedstawionych badań oceniano następujące punkty końcowe:

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

Skuteczność

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

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

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

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

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

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

Badania bez randomizacji

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

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

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

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

Bezpieczeństwo

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

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych
- zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia

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

Trzy zgony, do których doszło w grupie T-DM1 w okresie leczenia uznano za związane z leczeniem T-DM1: z powodu encefalopatii wątrobowej, krwotoku podpajęczynówkowego i zapalenia płuc (*pneumonitis*). Dodatkowo jeden pacjent, który w trakcie badania przeszedł z grupy TPC do T-DM1 zmarł z powodu krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego, co uznano za związane z zastosowanym leczeniem T-DM1 (po okresie zaplanowanego leczenia). W grupie pacjentek otrzymujących leczenie zgodnie z wyborem lekarza, jeden zgon został uznany za związany z leczeniem gemcytabiną (z powodu niekardiogennej obrzęku płuc).

Badania bez randomizacji

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

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

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

Skuteczność praktyczna

Do oceny efektywności praktycznej trastuzumabu emtanzyny włączono 6 badań:

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

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

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Należy wziąć pod uwagę, że badania nie odnoszą się konkretnie do populacji zgodnej ze zleceniem MZ, lecz do populacji szerszej. Do badań włączani byli zarówno pacjenci płci męskiej jak i żeńskiej, jednakże odsetek mężczyzn był znikomy. Dodatkowo brak jest danych dla pacjentów z przerzutami do kości oraz OUN, brak również informacji jaki odsetek wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów stanowiła ta podgrupa chorych.
- wiarygodność badania RCT ogranicza brak zaślepienia. W dokumencie ERG (ang. *Evidence Review Group*) NICE 2014 przedstawiono informację, iż pomimo braku zaślepienia badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Ponadto grupa ERG stwierdziła, że brak zaślepienia prawdopodobnie nie wpłynął na ocenę punktu końcowego OS, ale mógł mieć wpływ na wyniki uzyskane w zakresie oceny jakości życia.
- w badaniu TH3RESA 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*);
- ocena wyników zorientowanych na pacjenta (PROs/jakość życia) w RCT TH3RESA nie została opublikowana w postaci pełnotekstowej, 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);
- 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;
- 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 Jacot 2016 czy po 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.
- 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; tym samym terapia zastosowana w ramieniu komparatora mogła być dla części pacjentów suboptymalna, przez co wyniki dla ocenianej interwencji mogły wypadać lepiej dla tak dobranego komparatora.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) jest zarejestrowany do stosowania 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 kwalifikujący się do terapii to chorzy:

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

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia raka piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej.

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

W związku z powyższym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również ocenianego wskazania.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano terapii alternatywnych dla wnioskowanej.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. produkt leczniczy Kadcyła nie jest aktualnie refundowany w ramach żadnego wskazania.

Zgodnie z przekazanym zleceniem koszt jednego opakowania leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) wynosi [REDAKTOWANO]. Przyjmując dawkowanie zgodnie z ChPL, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 miesiące = 4 cykle leczenia) produktem Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANO] (12 fiolek - dane kosztowe i ilość fiolek wg zlecenia).

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, który wskazał, że może ona liczyć około 5 pacjentów rocznie.

W ramach oceny wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku zgodnie ze zleceniem MZ. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu terapii oraz wielkości populacji.

Przy założeniu liczebności populacji docelowej wynoszącej 5 osób oraz danych kosztowych i liczby cykli terapii zgodnej ze zleceniem (4 cykle - 3 miesiące terapii), wydatki płatnika publicznego będą wynosić około [REDAKTOWANO], roczne koszty mogą osiągnąć poziom około [REDAKTOWANO].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wszystkie włączone wytyczne kliniczne:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;

wymieniają T-DM1, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia oddzielnych zaleceń leczenia zaawansowanego raka piersi u mężczyzn. Wytyczne PTOK 2018 oraz NCCN 2019 opisują specyficzne sytuacje w populacji mężczyzn, jednak nie dotyczą one bezpośrednio wnioskowanej populacji. Rekomendacje NCCN 2019 dodatkowo zaznaczają, że ze względu na brak badań klinicznych nakierowanych na populację mężczyzn, wyniki z ogólnych badań klinicznych przeprowadzonych głównie na kobietach, ekstrapoluje się na mężczyzn.

Wytyczne PTOK 2018 w kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi rekomendują następujące schematy: paklitaksel + trastuzumab; docetaksel + trastuzumab; winorelbina + trastuzumab; kapecytabina + trastuzumab; trastuzumab-emtansyna; lapatynib + kapecytabina; lapatynib + trastuzumab. 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. W rekomendacji NCCN 2019 pośród chemioterapii stosowanej w połączeniu z terapią anty-HER2 u pacjentów; HER2+ wymieniono: pertuzumab + trastuzumab + taksan (preferowany) lub T-DM1 lub trastuzumab + chemioterapia lub inne leczenie anty-HER2. W przypadku wystąpienia progresji według Towarzystwa należy rozważyć następną linię chemioterapii skojarzoną z leczeniem anty-HER2.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 06.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6133.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 419/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumabum emtansinum) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej oraz raportu nr OT.422.102.2019 Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych