

# Uzupełnienie analizy ekonomicznej

## Kadcyla<sup>®</sup> (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autor

---

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28.09.2020.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## Spis treści

1	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	4
1.1	Metodyka.....	4
1.1.1	Cel .....	4
1.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych .....	4
1.1.3	Źródła danych wtórnych.....	4
1.1.4	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	5
1.2	Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	6
1.3	Dodatkowy komentarz odnośnie przyczyn wykluczenia publikacji na etapie selekcji pełnych tekstów w oryginalnym przeglądzie.....	7
2	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia .....	7
2.1	Metodyka.....	8
2.1.1	Cel .....	8
2.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych .....	8
2.1.3	Kryteria włączenia i wykluczenia .....	8
2.1	Wyniki wyszukiwania danych odnośnie użyteczności stanów zdrowia .....	9
	Piśmiennictwo.....	12

## 1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

W odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna), znak pisma WS.4331.2.2020.ZZW.KH.MD, przeprowadzono aktualizację przeglądu analiz ekonomicznych w zakresie bazy Medline via PubMed.

### 1.1 Metodyka

#### 1.1.1 Cel

Aktualizację systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazie Medline (poprzez PubMed) przeprowadzono ze względu na zidentyfikowane przez analityków AOTMiT rozbieżności w liczbie odnalezionych rekordów pomiędzy opisanymi w analizie ekonomicznej *AE Kadcyła 2020* wynikami przeglądu, a powtórным wyszukiwaniem przy użyciu opisanych w analizie kwerend.

Źródłem zidentyfikowanych przez analityków Agencji rozbieżności jest aktualizacja tezauryśa MeSH (z ang. *Medical Subject Headings*) w serwisie PubMed w okresie pomiędzy datą oryginalnego przeglądu (03.01.2020), a jego walidacją przez analityków AOTMiT (11.09.2020), w ramach której między innymi do haseł powiązanych z lekiem Kadcyła dołączono hasło „trastuzumab”. W konsekwencji w zaktualizowanym przeglądzie w bazie Medline uzyskano znacznie więcej trafień, które jednak nie przełożyły się na dodatkowe publikacje włączone do wyników przeglądu, gdyż w większości dotyczyły one właśnie trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®), a nie ocenianej interwencji – leku Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna).

#### 1.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało ponowne wyszukiwanie w bazie Medline via Pubmed oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

#### 1.1.3 Źródła danych wtórnych

W ramach aktualizacji przeglądu wykorzystano oryginalną strategię wykorzystaną w pierwotnej wersji analizy ekonomicznej. W strategii wyszukiwania nie wykorzystano ograniczeń czasowych, stanowi więc ono *de facto* nowy, samodzielny przegląd systematyczny.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	"cost-effectiveness" OR pharmacoeconomic OR "cost utility" OR CUA OR costs OR "cost analysis" OR economic	1 115 523
2	Kadcyla OR "trastuzumab emtansine" OR "ado-trastuzumab emtansine" OR T-DM1	11 604
3	#1 AND #2	548
4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor)	428 017
5	adjuvant OR operable OR early OR "locally advanced"	6 774 497
6	#3 AND #4 AND #5	239
Data wyszukiwania: 24.09.2020.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie **239 publikacji**, które zostały podane dalszej analizie.

#### 1.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań do przeglądu pokrywają się z oryginalnymi kryteriami przedstawionymi w dokumencie *AE Kadcyla 2020*:

- Populacja: pacjentki z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, leczone pooperacyjnie,
- Interwencja: trastuzumab emtanzyna,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, hiszpańskim, niemieckim, włoskim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

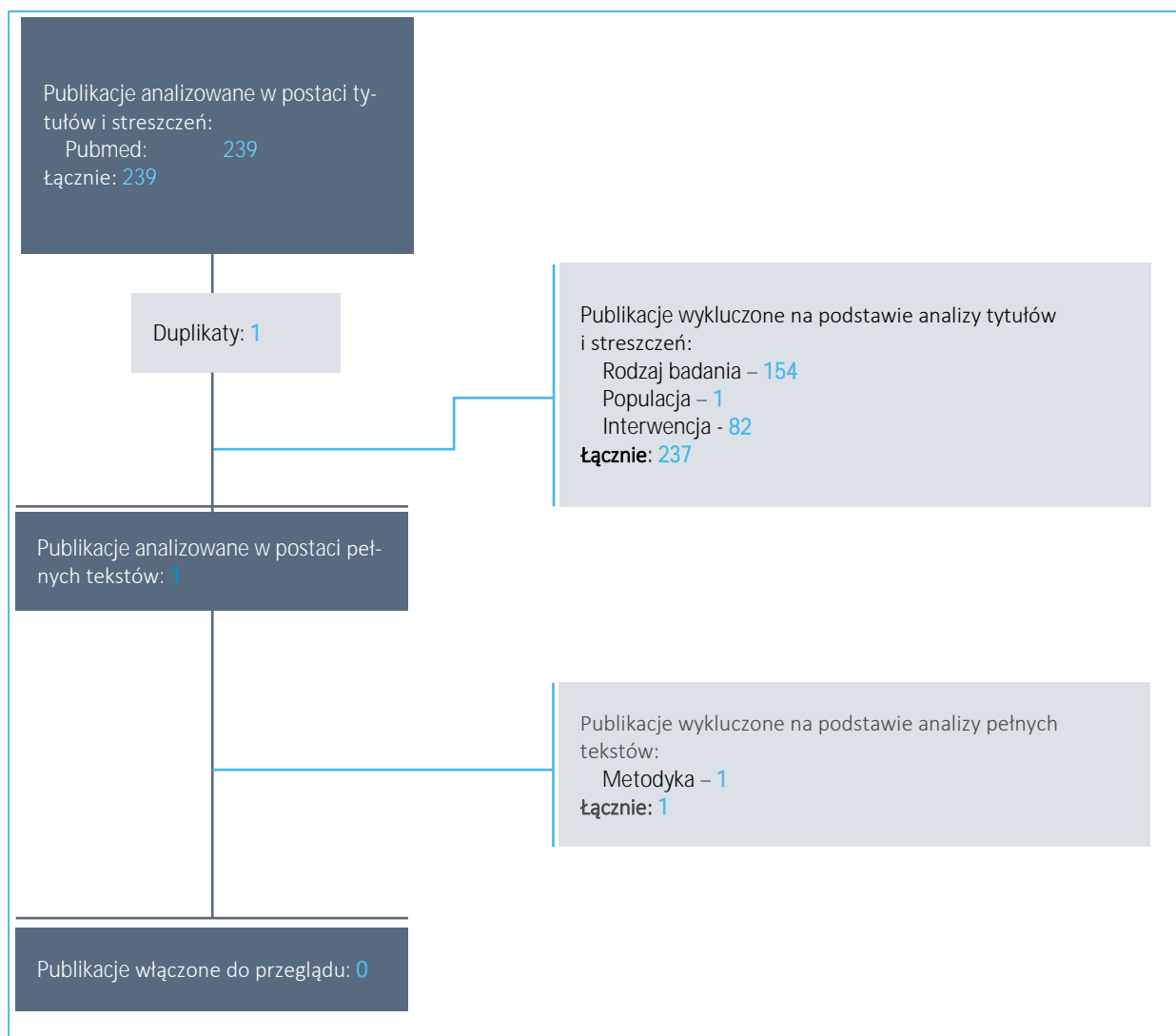
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

## 1.2 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 239 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kadcyła.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych nie włączono żadnej publikacji zawierającej opis i wyniki badania ekonomicznego dotyczącego opłacalności stosowania trastuzumabu emtanzyna na etapie leczenia adiuwantowego.

Wśród publikacji wykluczonych na etapie analizy abstraktów oraz streszczeń dominowały publikacje nie dotyczące oceny ekonomicznej (154 spośród 237 odrzuconych publikacji) oraz publikacje zawierające ocenę ekonomiczną innej interwencji, w których nie odnoszono się do trastuzumabu emtanzyna (82 z 237 odrzuconych publikacji). Jedną publikację wykluczono ze względu na to, że odnosiła się ona do oceny efektywności ekonomicznej trastuzumabu emtanzyna na etapie leczenia neoadjuwantowego, niezgodnym z rozważanym problemem zdrowotnym.

Do analizy pełnych tekstów włączono jedną publikację (*Romero 2015*), którą jednak wykluczono z wyników przeglądu ze względu na brak jakiegokolwiek opisu metodyki analizy (modelowania, źródeł, kosztów).

### 1.3 Dodatkowy komentarz odnośnie przyczyn wykluczenia publikacji na etapie selekcji pełnych tekstów w oryginalnym przeglądzie

W piśmie Prezesa AOTMiT dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna), znak pisma WS.4331.2.2020.ZZW.KH.MD, analitycy zwrócili również uwagę na brak podania przyczyny wykluczenia dwóch z czterech publikacji analizowanych na etapie pełnych tekstów.

Wspomnianymi publikacjami były *Nixon 2017* oraz *Nixon 2018*, które obie dotyczyły tego samego przeglądu badań ekonomicznych dla interwencji stosowanych w HER2-dodatnim raku piersi. Do omawianego przeglądu nie włączono jednak żadnych badań oceniających trastuzumab emtanzynę na etapie leczenia adiuwantowego (omówiono wyłącznie wyniki dla leczenia w stadium zaawansowanym choroby), przez co nie spełniał on kryterium włączenia określonego jako „Populacja”.

## 2 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

W odpowiedzi na uwagę analityków AOTMiT dotyczącą odnalezienia dodatkowych publikacji związanych z oceną jakości życia pacjentek z rakiem piersi, opublikowanych po dacie zakończenia pierwotnego

wyszukiwania (05.12.2019), a przed datą złożenia wniosku (08.01.2020), przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego o publikacje, które zostały włączone do bazy Medline w okresie od 05.12.2019 do dnia 24.09.2020.

## 2.1 Metodyka

### 2.1.1 Cel

Celem aktualizacji było odnalezienie ewentualnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, które zostały opublikowane po dacie przeprowadzenia pierwotnego przeglądu (05.12.2019).

### 2.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Aktualizację przeglądu badań dotyczących jakości życia pacjentek z rakiem piersi przeprowadzono w bazie Medline (poprzez PubMed), korzystając z pierwotnie wykorzystanej strategii, zawężając dodatkowo otrzymane trafienia do okresu publikacji **05.12.2019-24.09.2020**.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia raka piersi.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND breast[tiab]	377 663
#2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	12 501
#3	#1 AND #2	170
#4	(#1 AND #2) Filters: Publication date from 2019/12/5 to 2019/9/24	18
Data wyszukiwania: 24.09.2020.		

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono **18 nowych publikacji**, które poddano dalszej analizie na etapie streszczeń i abstraktów, a następnie publikacji pełnotekstowych.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia publikacji do wyników przeglądu, pokrywające się z kryteriami przedstawionymi w *AE Kadcyła 2020*.



Tabela 3. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia raka piersi.

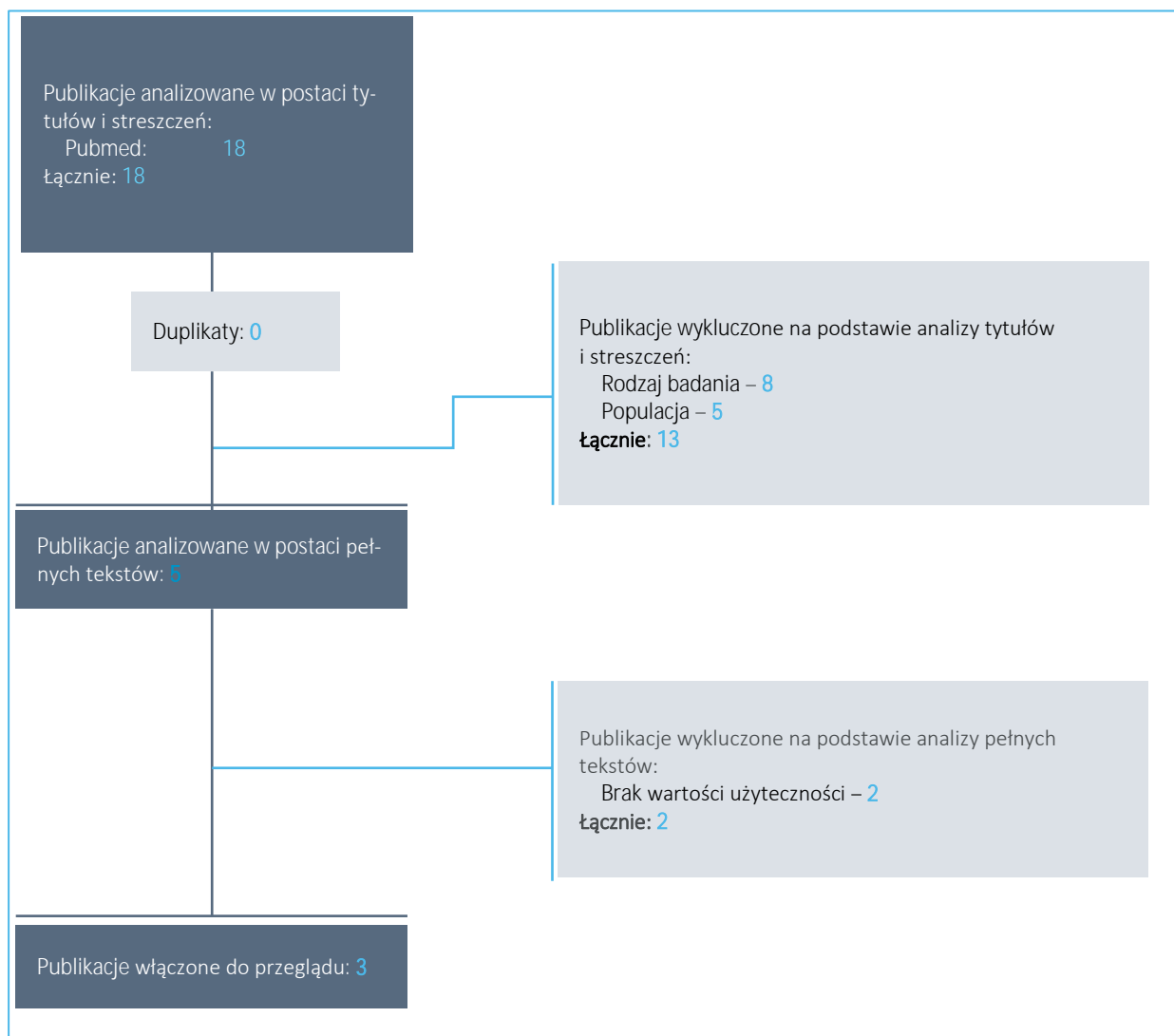
Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Dorosłe pacjentki z rakiem piersi	Populacja inna niż dorosłe pacjentki z rakiem piersi
Rodzaj badania	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), metoda TTO, SG, lub przeglądy systematyczne, do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem raka piersi (w tym analizy ekonomiczne).
Język	Język polski, angielski, niemiecki lub włoski	Inny niż język polski, angielski, niemiecki lub włoski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

## 2.1 Wyniki wyszukiwania danych odnośnie użyteczności stanów zdrowia

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 18 nowych publikacji, która zostały opublikowane po dacie przeprowadzenia pierwotnego przeglądu (05.12.2019). Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących jakości życia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentek z rakiem piersi.



W wyniku dalszej analizy na poziomie streszczeń i abstraktów wykluczono 13 z 18 odnalezionych publikacji – głównie z powodu rodzaju badania, które nie dotyczyły oceny jakości życia z pomocą zwalidowanych kwestionariuszy (8/13) oraz niezgodnej ze zdefiniowaną populacją pacjentów włączonych do badania (5/13). Spośród analizowanych na etapie pełnych tekstów 5 publikacji, 3 włączono do wyników przeglądu. Ich wyniki opisane są w poniższej tabeli.

Tabela 4. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
Guerra 2019 (Brazylia)	Przed rozpoczęciem leczenia (n = 196)	0,712	EQ-5D-3L	Nowozdiagnozowane pacjentki z rakiem piersi (n = 196)
	6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (n = 183)	0,732		
	Przed rozpoczęciem leczenia w stadium 0-II (n = 104)	0,729		
	Przed rozpoczęciem leczenia w stadium III-IV (n = 92)	0,689		
Kouwenberg 2020 (Holandia)	Pacjentki u których przeprowadzono w przeszłości zabieg BCS (n = 434)	0,844	EQ-5D-5L	Pacjentki, u których w ciągu ostatnich 10 lat zastosowano leczenie operacyjne raka piersi (n = 1 295) Z badania wykluczono pacjentki, u których wystąpiły odległe przerzuty nowotworu.
	Pacjentki u których przeprowadzono w przeszłości masektomię, bez rekonstrukcji piersi (n = 386)	0,805		
	Pacjentki u których przeprowadzono w przeszłości masektomię oraz autologiczną rekonstrukcję piersi (n = 179)	0,849		
	Pacjentki u których przeprowadzono w przeszłości masektomię oraz implantową rekonstrukcję piersi (n = 296)	0,850		
Claessens 2020 (Holandia)	Wszystkie pacjentki włączone do badania (n = 92)	0,602 (0,312)	EQ-5D-3L	Pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi w stadium IV (n = 92)
	Pacjentki z podtypem HR+ HER2+ (n = 12)	0,729 (0,164)		
	Pacjentki z podtypem HR- HER2+ (n = 9)	0,616 (0,383)		
	Pacjentki nieleczone w momencie oceny QoL (n = 6)	0,734 (0,137)		
	Pacjentki leczone terapią hormonalną w momencie oceny QoL (n = 47)	0,601 (0,302)		
	Pacjentki leczone chemioterapią w momencie oceny QoL (n = 34)	0,550 (0,354)		
	Pacjentki leczone terapią celowaną w momencie oceny QoL (n = 5)	0,807 (0,113)		

Wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach nie mają wpływu na zmianę użyteczności stanów zdrowia przyjętych w pierwotnej analizie. Odnalezione w ramach aktualizacji przeglądu publikacje nie zawierają wartości użyteczności dla stanów zdefiniowanych w modelu ekonomicznym.

## Piśmiennictwo

- AE Kadcyla 2020** Kaczor MP, Wieczorek J, Pawlik D, Wójcik R. Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c., Kraków 08.01.2020.
- Romero 2015** Miranda Romero P, Marín Gil R. Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. Farm Hosp. 2015 May 1;39(3):171-5.
- Nixon 2017** Nixon NA, Hannouf MB, Verma S. Value-based approach to treatment of HER2-positive breast cancer: Examining the evidence. Cancer Res February 15 2017 (77) (4 Supplement) P3-12-01.
- Nixon 2018** Nixon NA, Hannouf MB, Verma S. A review of the value of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-targeted therapies in breast cancer. Eur J Cancer. 2018 Jan;89:72-81.
- Guerra 2019** Guerra RL, Dos Reis NB, Corrêa FM, Fernandes MM, Ribeiro Alves Fernandes R, Cancela MC, Araújo RM, Crocama S, Santos M, De Almeida LM. Breast Cancer Quality of Life and Health-state Utility at a Brazilian Reference Public Cancer Center. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020 Apr;20(2):185-191.
- Kouwenberg 2020** Kouwenberg CAE, de Ligt KM, Kranenburg LW, Rakhorst H, de Leeuw D, Siesling S, Buschbach JJ, Mureau MAM. Long-Term Health-Related Quality of Life after Four Common Surgical Treatment Options for Breast Cancer and the Effect of Complications: A Retrospective Patient-Reported Survey among 1871 Patients. Plast Reconstr Surg. 2020 Jul;146(1):1-13.
- Claessens 2020** Claessens AKM, Ramaekers BLT, Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, de Boer M, van de Wouw AJ, Dercksen MW, Geurts SME, Joore MA, Tjan-Heijnen VCG. Quality of life in a real-world cohort of advanced breast cancer patients: a study of the SONABRE Registry. Qual Life Res. 2020 Aug 20. Epub ahead of print.