



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Wniosek o objęcie refundacją
leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna)
w ramach programu lekowego:
„Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem
trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.4331.2.2020

Data ukończenia: 23 października 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| 5-FU | 5-fluorouracyl |
| AACR | American Association for Cancer Research |
| AC | schemat leczenia: doksorubicyna + cyklofosfamid |
| AADC | cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (ang. adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AGO | Niemieckie towarzystwo onkologiczne (niem. Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie) |
| AIAT | aminotransferaza alaninowa |
| AIC | Kryterium informacyjne Akaikego (ang. Akaike Information Criterion) |
| AJCC | Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer) |
| AKL | analiza kliniczna |
| ALN | pachowy węzeł chłonny (ang. Axillary Lymph Node) |
| AOS | Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna |
| APD | analiza problemu pecyzyjnego |
| aPTT | czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time) |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| ASDK | ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne |
| AspAT/AST | aminotransferaza asparaginowa |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BC | rak piersi (ang. Breast Cancer) |
| b.d. | brak danych |
| BIA | analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis) |
| BIC | Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. Bayesian Information Criterion) |
| BMI | wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index) |
| BRCA 1 | ludzki gen supresorowy znajdujący się na długim ramieniu 17 chromosomu |
| BRCA 2 | ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13 |
| CAD | dolar kanadyjski |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CAF | schemat leczenia: cyklofosfamid + adriamycyna + fluorouracyl |
| CAP | Kolegium Amerykańskich Patologów (z ang. College of American Pathologists) |
| CDK4/6 | kinaza zależna od cyklin 4 i 6 |
| CE | oznakowanie CE (Conformité Européenne) |
| CEA | analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis) |
| CEF | schemat leczenia: cyklofosfamid + epirubicyna + fluorouracyl |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| CHF | zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure) |

| | |
|----------------|---|
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CHT/CTH | chemioterapia |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CIS | rak in situ (ang. Carcinoma In situ) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis) |
| CMF | schemat leczenia: cyklofosfamid + metotreksat + 5-fluorouracyl |
| CPI | indeks zmiany cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. consumer price index) |
| CTX | cyklofosfamid |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DCIS | rak przewodowy in situ (z ang. Ductal Carcinoma In situ) |
| DFS | przeżycie bez choroby (z ang. Disease-Free Survival) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DM1 | inhibitorem mikrotubul (pochodna majtanzyny) |
| DOC/DXL | docetaksel |
| DOX | doksorubicyna |
| DRFI | czas wolny od nawrotów odległych |
| DRP | drobnokomórkowy rak płuca |
| EBC | wczesne stadium raka piersi (ang. Early Breast Cancer) |
| EC | schemat leczenia: epirubicyna + cyklofosfamid |
| ECCO | European CanCer Organisation |
| ECD | zewnętrzkomórkowa domena receptora HER2 (ang. extracellular domain HER2) |
| ECHO | badanie echokardiograficzne |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EDUR | wykazie unijnych dat referencyjnych |
| EFTA | Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu |
| EKG | elektrokardiografia |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| EORTC | Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka |
| EPAR | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające |
| ER+/- | Obecność/brak receptorów estrogenowych |
| ERG | niezależny zespół ekspercki działający przy brytyjskiej agencji NICE |
| ESMO | Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (ang. European Society For Medical Oncology) |
| FAC | schemat leczenia: 5-fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid |
| FAERS | FDA Adverse Event Reporting System |
| FEC | schemat leczenia: 5-fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| FISH | badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ |
| G2/M | faza cyklu komórkowego |
| GBD | funt szterling |

| | |
|-------------------|---|
| GGN | górná granica normy |
| GnRH | hormon uwalniający gonadotropiny (ang. Gonadotropin-Releasing Hormone) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HBV | wirus zapalenia wątroby typu B |
| HCV | wirus zapalenia wątroby typu C |
| HER2 | receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2) |
| HER2- | brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 |
| HER2+ | nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 |
| HIV | ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności |
| HR | iloraz hazardów (ang. hazard ratio) |
| HR+ | obecność receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor positive) |
| HT/ET | hormonoterapia (ang. hormone therapy) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| HTZ | hormonalna terapia zachowawcza |
| ICD | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio) |
| IDFS/iDFS | przeżycie bez choroby inwazyjnej (ang. Invasive Disease-Free Survival) |
| IgG1 | immunoglobuliny G |
| IHC | badanie immunohistochemiczne (ang. ImmunoHistoChemistry) |
| ILD | śródmiaższowa choroba płuc (ang. Interstitial Lung Disease) |
| INR | międzynarodowy współczynnik znormalizowany |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRR | reakcja związana z wlewem (ang. Infusion Related Reaction) |
| IS | istotne statystycznie |
| ISH | hybrydyzacja in situ (ang. In Situ Hybridization) |
| ITT | analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat) |
| IV | koszt administracji leku |
| IVD | diagnostyka in vitro (ang. In Vitro Diagnostic) |
| JGP | Jednorodné Grupy Pacjentów |
| KCE | Belgian Health Care Knowledge Centre |
| Ki67 | białko, marker komórkowej proliferacji |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LAP | lapatynib |
| LCIS | rak zrazikowy in situ (ang. lobular carcinoma in situ) |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.) |
| LVEF | frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricle ejection fraction) |

| | |
|------------------|---|
| LYG | zaoszczędzone lata życia (ang. Life Years Gained) |
| MAP | Molecular Analysis for Personalized Therapy |
| MBC/mBC | rak piersi z przerzutami (ang. Metastatic Breast Cancer) |
| MCBS | skala oceny wielkości korzyści klinicznej (ang. Magnitude of Clinical Benefit Scale) |
| MCC | łącznik tioeterowy (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylan) |
| MPZ | Mapy Potrzeb Zdrowotnych |
| MUGA | wielobramkowa angiokardiografia radioizotopowa (ang. MUltiGated Acquisition scan) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat) |
| NRH | guzkowy przerost regeneracyjny (ang. Nodular regenerative hyperplasia) |
| NYHA | New York Heart Association |
| OS | Przeżycie całkowite (ang. overall survival) |
| OUN | ośrodkowy układ nerwowy |
| p | poziom istotności |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| pCR | całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathological Complete Response) |
| PDD | najczęściej stosowana dobową dawką leku (ang. prescribed daily dose) |
| PERT | pertuzumab |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-free survival) |
| PgR | receptor progesteronowy (ang. Progesterone Receptor) |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PI3-K | kinaza 3-fosfatydyloinozytolu |
| PICOS | schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study type) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLN | złoty |
| POZ | Podstawowa Opieka Zdrowotna |
| PPP | perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych |
| PR+/- | obecność/brak receptorów progesteronowych |
| PROs | punkty końcowe oceniane przez pacjentów (ang. Patient-reported outcomes) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| PUO | Polska Unia Onkologii |
| PWB | stan funkcjonalny (ang. Physical Well-Being) |
| PXL | paklitaksel |

| | |
|--|---|
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial) |
| RD | choroba resztkowa (ang. Residual Disease) |
| RDTL | Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych |
| RFS | ryzyko nawrotu choroby |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | 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) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | 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) |
| RR | ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme) |
| RT | radioterapia |
| RWD | analizy danych rzeczywistych (ang. Real-World Data) |
| SABCS | San Antonio Breast Cancer Symposium |
| SARCOV | wirus należący do grupy koronawirusów (ang. Severe acute respiratory syndrome coronavirus) |
| SBU | Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services |
| SC | koszt administracji leku |
| SEK | korona szwedzka |
| SLNB | procedura biopsji węzła wartowniczego |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SMPT | System Monitorowania Programów Terapeutycznych |
| SOC | klasy układowo-narządowe według klasyfikacji meddra (ang. System organ class) |
| STEEP | poszerzona definicja IDFS |
| SÚKL | State Institute for Drug Control |
| T-DM1 | koniugat trastuzumab emtanzyna |
| TC | schemat leczenia: docetaksel + cyklofosfamid |
| TCH | schemat leczenia: docetaksel + karboplatyna |
| Technologia | 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 |
| TK | tomografia komputerowa |
| TLV | Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket |
| TPC | terapia z wyboru lekarza |
| TRAS | trastuzumab |
| TTOT | Czas trwania leczenia |
| UDH | wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (ang. usual ductal hyperplasia) |
| UE | Unia Europejska |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| ULN | górną granicę normy (ang. upper limit of normal) |
| UPL | uzgodniony program lekowy |

| | |
|-------------------------------|--|
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| USG | ultrasonografia |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.) |
| VAT | podatek od towarów i usług (ang. value-added tax) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| Wnioskodawca | Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | 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

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 2 |
| Spis treści | 8 |
| 1. Informacje o wniosku | 10 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 11 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 11 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 11 |
| 3. Problem decyzyjny | 12 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 12 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 12 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 13 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 13 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 20 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 20 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 20 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 23 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 26 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 29 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 32 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 32 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 44 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 55 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę | 56 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 57 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy | 57 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 57 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 58 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 60 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 60 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 61 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy | 63 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 63 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy | 63 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 63 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 70 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 73 |
| 4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 73 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.3. | Komentarz Agencji | 80 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 82 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy | 82 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu Wnioskodawcy | 82 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 84 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy | 97 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 97 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 98 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 99 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy | 107 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy | 109 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 110 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 110 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 114 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 123 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 124 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy | 124 |
| 6.1.1. | Opis modelu Wnioskodawcy..... | 124 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 126 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy | 135 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy | 136 |
| 6.3.1. | Ocena modelu Wnioskodawcy | 138 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 139 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 143 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 147 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę..... | 148 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 150 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 151 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 154 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 155 |
| 11.1. | Odpowiedzi na pytania zadane we wniosku Ministerstwa Zdrowia | 159 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 160 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 162 |
| 14. | Źródła..... | 163 |
| 15. | Załączniki..... | 167 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.04.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.36.2020.20.MO
PLR.4500.37.2020.20.MO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- produkt leczniczy:
 - Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044
 - Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051
 - wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (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 (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044 – 7 186,00 PLN
 - Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051 – 11 498,00 PLN
-

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 06.04.2020 r., znak: PLR.4500.36.2020.20.MO, PLR.4500.37.2020.20.MO, 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 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044,
- Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051,

w ramach programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.09.2020 r., znak: WS.4331.2.2020.ZZW.KH.MD. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.10.2020 r.

Dnia 04.10.2020 r. otrzymano od MZ wnioski na podstawie art. 241 kodeksu postępowania administracyjnego, w celu usprawnienia pracy i zapobiegania nadużyciom, o uwzględnienie w trakcie realizacji zlecenia cen trastuzumabu dożylnego i trastuzumabu podskórnego, ujawnionych i estymowanych w opracowaniu OT.4320.14.2020 oraz ujawnionych przez NFZ w Komunikacie DGL z dnia 03.09.2020 r. dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza Problemu Decyzyjnego. 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, Wersja 1.0, Aestimo, ██████████, Kraków 2020.
- Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, ██████████, Kraków 2020.
- Analiza Ekonomiczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, ██████████, Kraków 2020.
- Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, ██████████, Kraków 2020.
- Analiza Racjonalizacyjna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, ██████████, Kraków 2020.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak: WS.4331.2.2020.ZZW.KH.MD.

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

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044 Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051 |
| Kod ATC | Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC14 |
| Substancja czynna | Trastuzumab emtanzyna |
| Wnioskowane wskazanie | W ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” |
| Dawkowanie | <p>Zalecaną dawką koniugatu trastuzumab emtanzyna jest 3,6 mg/kg masy ciała podawane w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy).</p> <p>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.</p> <p>Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu.</p> <p>Szybkość wlewu koniugatu trastuzumab emtanzyna należy zmniejszyć lub przerwać go, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z infuzją. W przypadku zagrażających życiu reakcji na wlew należy zakończyć terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna.</p> <p>Produkt leczniczy Kadcyla powinien być przepisywany przez lekarza i podawany w infuzji dożylnej pod nadzorem personelu medycznego, który ma doświadczenie w leczeniu chorych na nowotwory (np. przygotowanego do leczenia reakcji alergicznych/anafilaktycznych na wlew oraz w warunkach zapewniających pełny i natychmiastowy dostęp do sprzętu niezbędnego do przeprowadzenia resuscytacji).</p> <p>Pacjenci otrzymujący koniugat trastuzumab emtanzyna powinni mieć HER2-dodatniego raka – wyn k 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ w badaniu hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH) lub w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH). Badania te należy wykonać za pomocą testów do diagnostyki <i>in vitro</i> (ang. <i>In Vitro Diagnostic - IVD</i>) z oznaczeniem CE. W przypadku niedostępności testu CE IVD badanie należy wykonać za pomocą innego zwalidowanego testu.</p> <p>W celu uniknięcia błędów w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fio ki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), a nie produkt leczniczy Herceptin (trastuzumab).</p> |
| Droga podania | Do podawania dożylnego |

| | |
|---|--|
| <p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</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 m krotubul 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>Mechanizm działania koniugatu trastuzumab emtanzyna wynika z aktywności trastuzumabu i DM1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, łączy się z domeną IV zewnątrzkomórkowej domeny (ECD) receptora, a także z receptorami Fcy i dopełniaczem C1q. Poza tym trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, hamuje aktywność domeny ECD receptora HER2, hamując przekazywanie sygnału szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K) i pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi wykazujących nadmierną ekspresję HER2. • DM1, cytotoksyczny składnik koniugatu trastuzumab emtanzyna, łączy się z tubuliną. Hamując polimeryzację tubuliny zarówno DM1, jak i trastuzumab emtanzyna, powodują zatrzymanie komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórek na drodze apoptozy. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach in vitro dotyczących wpływu cytotoksycznego wykazały, że DM1 jest 20–200 razy bardziej skuteczny niż taksoidy i a kaloidy vinca. • Łącznik MCC ogranicza ogólnoustrojowe uwalnianie DM1 i zwiększa jego stężenie w miejscu docelowym, co wykazano stwierdzając bardzo małe stężenie wolnego DM1 w osoczu. |
|---|--|

Źródło: ChPL Kadcyla.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| <p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2018 r.</p> |
| <p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p> | <p><u>Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)</u> Produkt leczniczy Kadcyla, stosowany w monoterapii, jest wskazany w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.</p> <p><u>Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)</u> 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 taksoidem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>Status leku sierocego</p> | <p>Nie</p> |
| <p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EDUR), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> |

Źródło: ChPL Kadcyla.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2019 roku przedmiotem oceny Agencji było zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiole. proszku, we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). (raport nr OT.422.110.2019, zlecenie nr 296/2019 w BIP Agencji).

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumabum emtansinum) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, (100 mg, 1 fiole. proszku oraz 160mg, 1 fiole. proszku) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” (AWA nr OT.4331.40.2018, zlecenie nr 209/2018 w BIP Agencji).

W 2017 roku przedmiotem oceny Agencji była ocena zasadności 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 (raport nr OT.422.10.2017, zlecenie nr 164/2017 w BIP Agencji).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Numer Zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|----------------|--|---|--|
| 38/2020 | – | Rak piersi (ICD-10: C50.9) – leczenie adjuwantowe | Zlecenie wycofano |
| 296/2019 | Opinia Rady Przejrzystości nr 419/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku | Rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044, we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>Rak piersi (sutka) jest 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) i 5 881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/100 000). Omawiany pacjent jest po następującym leczeniu: hormonoterapia paliatywna, trastuzumab + pertuzumab + docetaksel, lapatyn b + kapecytabina oraz resekcja przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN - mózdzek).</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) jest to konjugat przeciwciała z lekiem cytostatycznym, stosowany w leczeniu HER2 dodatniego raka piersi. T-DM1 stosowany jest w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Nie odnaleziono badań dotyczących leczenia raka sutka T-DM1 populacji męskiej. Brak jest wyn ków dla subpopulacji męskiej, która stanowiła 0,7% (3 chorych) włączonych do jednego randomizowanego badania klinicznego (RCT) -TH3RESA, którzy otrzymywali T-DM1. Dodatkowo, brak jest wyn ków dla subpopulacji z przerzutami do kości oraz OUN. Badanie RCT TH3RESA dotyczyło chorych po przebytych leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem. Populacja uwzględniona w badaniu TH3RESA jest najbardziej zbliżona do populacji ze zlecenia Ministerstwa Zdrowia (poza tym, że większość stanowiły kobiety). Mediana całkowitego przeżycia w grupie T-DM1 wyniosła 22,7 miesięcy i była dłuższa od obserwowanej w grupie kontrolnej (TPC - terapia z wyboru lekarza) (15,8 miesięcy). Roczne przeżycie całkowite na etapie oceny śródkresowej wyniosło 68,6% w grupie T-DM1 i 56,9% w grupie TPC. Ostateczna analiza wykazała 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. Analiza populacji ITT wykazała istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji wśród pacjentów otrzymujących T-DM1, w porównaniu z chorymi z grupy TPC; HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66); p < 0,0001, co jest wynikiem klinicznie istotnym.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Powikłaniem leczenia mogą być m.in.: reakcje związane z wlewem i nadwrażliwość na lek, małopłytkowość, powikłania krwotoczne, hepatotoksyczność, neurotoksyczność, zaburzenia czynności lewej komory i śródmiąższowe zapalenie płuc.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</p> <p>Korzyści zdrowotne przeważają nad działaniami niepożądanymi.</p> <p>Konkurencyjność cenowa</p> <p>Nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Kadcyla.</p> <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p> <p>Koszty 3-miesięcznej i rocznej terapii lekiem Kadcyla dla jednego pacjenta jest wysoki. Przy założeniu liczebności populacji docelowej wynoszącej 5 osób oraz danych kosztowych i liczby cykli terapii zgodnej ze zleceniem (4 cykle - 3 miesiące terapii), 3- miesięczne i roczne wydatki płatnika publicznego będą co najwyżej umiarkowane.</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Biorąc pod uwagę, że zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej, założono, że zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych.</p> |

| Numer Zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|----------------|---|---|---|
| | Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 113/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. | Rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych | <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 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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 przebyciu leczenia trastuzumabem, lapatynbem 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 skierowanych na populację mężczyzn, wyniki z ogólnych badań klinicznych przeprowadzonych głównie na kobietach, ekstrapoluje się na mężczyzn.</p> |
| 209/2018 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku | W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” | <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, <p>w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, <p>w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1082.0, trastuzumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny preparatów.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Problem decyzyjny 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. Wnioskowanym</p> |

| Numer Zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|----------------|---|--|---|
| | | | <p>wskazaniem jest leczenie dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych 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. Wymienione wyżej wskazania są zgodne z rejestracyjnymi. W opinii z 28 listopada 2017 r. Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiany rak piersi HER2+ (ICD-10 C50.9).</p> <p>Dowody naukowe Dobrej jakości badania naukowe wskazują na skuteczność trastuzumabu we wnioskowanych wskazaniach. Wiarygodność odnalezionych badań randomizowanych ogranicza wprawdzie brak zaślepienia, który jednak nie wpływa na ocenę przeżycia całkowitego lub przeżycia bez progresji choroby. Stosowanie leku jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych.</p> <p>Problem ekonomiczny W przeprowadzonych analizach wartości ICUR z uwzględnieniem proponowanego RSS znajdowały się #. Refundacja leku spowoduje istotne obciążenie budżetu płatnika publicznego. # Leczenie trastuzumabem jest finansowane ze środków publicznych w dużej liczbie krajów europejskich, w tym o zbliżonym PKB.</p> <p>Główne argumenty decyzji Oceniana technologia skutecznie ogranicza występowanie niektórych niekorzystnych zdarzeń u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. # Uzasadnione jest stosowanie wnioskowanej terapii jako element ujednoliconego programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.</p> |
| | <p>Rekomendacja nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p>W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych populacjach oraz włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii. Analizę kliniczną oparto o dwa randomizowane badania kliniczne. W badaniu EMILIA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w populacji chorych, którzy zostali uprzednio poddani terapii trastuzumabem i taksanem, w porównaniu z lapatynibem z kapecytabiną. Natomiast w badaniu TH3RESA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny u chorych po przebytych leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu z innym leczeniem systemowym, wybranym przez lekarza. Zgodnie z wynikami badania EMILIA stosowanie T-DM1 w porównaniu ze schematem lapatynib + kapecytabina wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego –29,9 miesiąca vs 24,6 miesiąca (analiza z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z grupy kontrolnej na leczenie T-DM1), przeżycia wolnego od progresji –9,6 miesiąca vs 6,4 miesiąca (analiza w ocenie niezależnej komisji). Dodatkowo zidentyfikowano statystycznie istotną przewagę wnioskowanej interwencji między innymi w zakresie: obiektywnej odpowiedzi, odpowiedzi częściowej, korzyści względnej, wyniku w podskali PWB kwestionariusza FACT-B w zakresie: braku energii, zaniepokojenia niepożądanymi efektami leczenia. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie: odpowiedzi całkowitej, odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby, czasu do wystąpienia progresji objawów, wyniku w podskali PWB kwestionariusza FACT-B dla objawów: obecność nudności, niemożność spełniania obowiązków rodzinnych, obecność bólu, poczucie bycia chorym, konieczność pozostawania w łóżku.</p> <p>W przypadku badania 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. Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze fakt, iż w obydwu badaniach nie zastosowano zaślepienia, co oznacza, że pacjenci wiedzieli, czy otrzymują ocenianą interwencję czy też komparator. Brak zaślepienia</p> |

| Numer Zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|----------------|--|---|--|
| | | | <p>możliwe, że nie wpłynął na ocenę przeżycia całkowitego, ale mógł mieć wpływ na wyn ki uzyskane w zakresie oceny jakości życia. Dodatkowo należy mieć na uwadze fakt, iż w badaniu TH3RESA grupę kontrolną dla T-DM1 stanowił wybór lekarza, w tym chemioterapia, tj. dowolny lek w monoterapii. Natomiast według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2014 decyzja o wyborze jedno lub wielolekowej chemioterapii powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce terapii skojarzonej lapatynib + kapecytabina. # Natomiast stosowanie T-DM1 w miejsce chemioterapii z wyboru lekarza #. Należy mieć jednak na względzie, iż nie jest wiadomo, czy charakterystyka pacjentów stosujących chemioterapię bez udziału trastuzumabu była spójna z całkowitą populacją włączoną do badania. Istnieje niepewność, czy zastosowane leczenie (tj. chemioterapia) wynikało ze stanu klinicznego pacjenta, stosowanych uprzednio terapii, czy może od dostępności schematów leczenia dostępnych w danym ośrodku badawczym. Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji refundacyjnych. W pozytywnych zwracano głównie uwagę na wpływ trastuzumabu emtanzyny w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu ze schematem lapatynib + kapecytabina. Natomiast w rekomendacjach negatywnych zwracano głównie uwagę na wysoki koszt wnioskowanej technologii. Jednakże w wyn ku negocjacji cenowych, trastuzumab emtanzyna jest finansowany w krajach gdzie wydano negatywne rekomendacje. Mając na względzie korzyść kliniczną, jaką mogą odnieść pacjenci stosujący wnioskowany lek zasadnym wydaje się finansowanie wnioskowanych technologii, jednakże pod warunkiem obniżenia kosztów #, co może zostać uzyskane poprzez pogłębienie zaproponowanego instrumentu lub też przedstawienie innych rozwiązań.</p> |
| 164/2017 | Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku | Rozsiany rak piersi HER2+ (ICD-10: C50.9) | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) w wskazananiu: rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. W 2014 r. zarejestrowano w Polsce 17 379 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 51,6/ 100 000) u kobiet, a 5975 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,99/ 100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (~100 zachorowań rocznie). Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I-95%, II-50%, III-25%, IV-<5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.</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 m krotubul 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. Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r. 2w 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). W badaniu EMILIA w populacji pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść trastuzumabu emtanzyny (TDM-1) w porównaniu do kapecytabiny z lapatynibem (CAP+LAP) w zakresie długości przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), a także odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie. W analizie końcowej dla okresu obserwacji TDM-1: 41,9 m-cy oraz CAP+LAP: 47,8 m-cy mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,9 m-cy vs 25,9 m-cy (wartości te są zbliżone do wartości otrzymanych w drugiej analizie pośredniej). W drugiej analizie pośredniej mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,6 m-cy vs 6,4 m-ca, natomiast odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie 43,6% vs 30,8%, p<0,001. Ponadto w badaniu EMILIA oceniano jakość życia pacjentów. W grupie T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora zaobserwowano dłuższy czas do wystąpienia pogorszenia symptomów choroby (p=0,0121), natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których nastąpiła klinicznie istotna poprawa względem stanu wyjściowego. W badaniu TH3RESA w populacji pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub</p> |

| Numer Zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|----------------|-------------------------|-----------|--|
| | | | <p>przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogółem wyniosła odpowiednio: 22,7 miesiący (95% CI: 19,4; 27,5) w grupie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) oraz 15,8 miesiąca (95% CI: 13,9; 18,7) w grupie komparatora (indywidualnie dobrany przez lekarza schemat terapii) (HR=0,69; 95% CI:0,55;0,86), co wskazuje na istotną statystycznie przewagę T-DM1 nad komparatorem. Dla przeżycia wolnego od progresji również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść T-DM1 względem komparatora (Me=6,2 m-ce vs Me=3,3 m-ce, HR(95%CI)=0,52 (0,42; 0,65)). Wyniki odnalezionych retrospektywnych badań dotyczących skuteczności praktycznej Fabi 2017, Vici 2017 potwierdzają wyniki badań dotyczących skuteczności klinicznej.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>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 2013 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Kadcyla do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. W badaniu EMILIA wśród pacjentów stosujących trastuzumab emtanzynę zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wystąpiły u <1% pacjentów (n=3), podobnie u pacjentów stosujących kapecytabinę z lapatynibem <1% (n=2). Zgony ogółem wystąpiły u 61% pacjentów z grupy TDM-1 i u 67% pacjentów z grupy komparatora. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów włączonych do badania, z tym że zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 wystąpiły u 40,8% pacjentów, w grupie komparatora u 57%. Wśród najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia (14% vs <1%), zwiększona aktywność AST (4% vs 1%), anemia (4% vs 2%), natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka (2% vs 22%) i wymioty (5% vs 1%). Brak informacji odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. W badaniu TH3RESA analiza bezpieczeństwa wykazała, iż wśród pacjentów stosujących trastuzumab emtansynę 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> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</p> <p>Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA, na etapie rejestracji, uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kadcyla przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. CHMP uznał, że u pacjentów leczonych produktem Kadcyla wystąpiła istotna poprawa w odniesieniu do czasu przeżycia w porównaniu do standardowego leczenia. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku Kadcyla ogólne działania niepożądane uznano za dopuszczalne, a ogólny profil bezpieczeństwa za korzystny w porównaniu z innymi obecnie dostępnymi lekami.</p> <p>Konkurencyjność cenowa</p> <p>Lek Kadcyla jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną trastuzumab emtansynę. Kwartalny koszt brutto trastuzumabu emtanzyny wynosi # zł. Koszt leczenia alternatywnego z perspektywy NFZ to 25 899,54 zł za kwartał dla LAP+CAP oraz od 700,71 zł do 9 091,82 zł dla CTH.</p> <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p> <p>Wartość netto wnioskowanej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kadcyla 100 mg: # zł (6 fiolek) / 3 cykle leczenia (9 tygodni) |

| Numer Zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|----------------|---|--|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Kadcyla 160 mg: # zł (3 fiołki)/ 3 cykle leczenia (9 tygodni) <p>Łączny koszt wnioskowanej terapii: # zł.</p> <p>Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia trastuzumabem emtanzyną pacjentów z grupy docelowej może wynieść:</p> <ul style="list-style-type: none"> • koszt jednego cyklu: # zł (cena z VAT) • koszt trzech cykli (liczba cykli określona w zleceniu MZ): # zł (cena z VAT) • koszt 3-miesięcznej terapii: # zł (dawkowanie zgodne z ChPL); • koszt rocznej terapii: # zł (dawkowanie zgodne z ChPL). Na podstawie danych NFZ populacja docelowa (zgodna z wnioskowaną) mogłaby liczyć 73 pacjentów/rok <p>Przy założeniu, że każdy z 73 pacjentów z grupy docelowej będzie leczony 3 cyklami (informacja pochodząca ze zlecenia Ministra Zdrowia), potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie # zł. Przy założeniu, że każdy z 73 pacjentów z grupy docelowej będzie leczony przez 3 miesiące (koszt 3-miesięcznej terapii), potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie zł (dawkowanie zgodne z ChPL). Natomiast koszt rocznej terapii 73 pacjentów z grupy docelowej dla płatnika wyniesie # zł (dawkowanie zgodne z ChPL).</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p> <p>W oparciu o zapisy programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, wytyczne postępowania klinicznego oraz stanowisko eksperta klinicznego (prof. P. Wysockiego) za aktywne komparatory należy uznać lapatyn b stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną, a także „chemioterapię –różnorodne schematy – zarówno monoterapię jak i schematy skojarzone dostosowane do sytuacji”. Wytyczne kliniczne ESO-ESMO 2017 i NCCN 2017.3 wskazują na brak optymalnej sekwencji w leczeniu anty-HER2, stąd potencjalną technologią alternatywnych dla TDM-1 może być także lapatynib stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną (odnalezione wytyczne przytaczają wyniki porównania ocenianej interwencji z tym komparatorem). Decyzja o podjęciu leczenia powinna być zindywidualizowana i z wzięciem pod uwagę różnych profili toksyczności, wcześniejszej ekspozycji na lek, preferencji pacjenta, dostępności leczenia w danym kraju. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, jako pozytywna i dopuszczona decyzją Komisji Europejskiej 15 listopada 2013r. na terenie całej Unii Europejskiej. Zgodnie z Europejskim Publicznym Sprawozdaniem Oceniającym (EPAR) wykazano, że lek Kadcyla znacząco opóźnia postęp choroby i przedłuża życie u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2 oraz u pacjentów wcześniej leczonych trastuzumabem i taksanem. W jednym badaniu głównym z udziałem 991 takich pacjentów osoby otrzymujące lek Kadcyla żyły średnio 9,6 miesiąca bez nasilenia się objawów choroby, w porównaniu z okresem 6,4 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących dwa inne leki przeciwnowotworowe: kapecytabinę i lapatan b. Czas przeżycia pacjentów leczonych produktem Kadcyla wynosił 31 miesięcy, w porównaniu z 25 miesiącami w przypadku pacjentów leczonych kapecytabiną i lapatanibem.</p> |
| 164/2017 | Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji | Rozsiany rak piersi HER2+ (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej | <p>Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 160 mg), we wskazaniu rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz.1844) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyla (trastuzum ab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 160 mg), we wskazaniu rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</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 badanie 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. Zgodnie z wynikami badania TH3RESA stosowanie T-DM1 w porównaniu z komparatorem wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem zarówno przeżycia całkowitego (w populacji ogólnej 22,7msc vs 15,8) jak i przeżycia wolnego od progresji (w populacji ogólnej 6,2 msc vs 3,3msc). 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</p> |

| Numer Zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|----------------|-------------------------|-----------|--|
| | | | komparatora. Wśród zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora rzadziej występowały: biegunka (1% vs 4%), neutropenia (3% vs 16%), neutropenia z gorączką (<1% vs 4%), natomiast trombocytopenia występowała częściej w grupie T-DM1 (6%vs 3%). Powyższe wyniki mogą wskazywać na akceptowalny profil bezpieczeństwa w stosunku do korzyści, które może uzyskać pacjent przyjmując omawiany lek. Podobnego zdania był Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA, który na etapie rejestracji, uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kadcyla przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej. Wytoczne 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. |

Dane zaczerpnięte w dokumentacie.

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie <https://bipold.aotm.gov.pl> [dostęp: 16.10.2020].

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|---|
| Proponowana cena zbytu netto | Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044 – 7 186,00 PLN Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051 – 11 498,00 PLN |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek stosowany w ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

| Punkt programu lekowego | Wnioskodawca | Zlecenie Ministerstwa Zdrowia* |
|--|--------------|--------------------------------|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | | |
| Kryteria kwalifikacji do programu | | |

| | | |
|---|-------------------|-------------------|
| | <p>[Redacted]</p> | <p>[Redacted]</p> |
| <p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> | <p>[Redacted]</p> | <p>[Redacted]</p> |
| <p>Określenie czasu leczenia w programie</p> | <p>[Redacted]</p> | <p>[Redacted]</p> |
| <p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p> | <p>[Redacted]</p> | <p>[Redacted]</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | | |
| Schemat dawkowania leków w programie | | |
| Wykaz badań przy kwalifikacji | | |
| Badania wykonywane celem wykluczenia zmian przerzutowych | | |
| Monitorowanie leczenia | | |
| Monitorowanie programu | | |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

* Różnice między programami zostały podkreślone.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Zlecenia MZ oraz *Analizy Problemu Decyzyjnego. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 152–154.

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.

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” o „Leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna” pacjentów z [redacted]:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Kadcyla, stosowany w monoterapii, jest wskazany m.in. „w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2”.

Rozszerzenie wskazania do stosowania produktu leczniczego Kadcyla wynika z zapisów zaktualizowanego dokumentu EPAR (opinia z dnia 14.11.2019 r., ostateczna decyzja Komisji Europejskiej z dnia 16.12.2019 r., EMA/652550/2019, EPAR 2020).

Jednocześnie należy wskazać, że wcześniej w dniu 03.05.2019 r. FDA zatwierdziła ado-trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) do leczenia uzupełniającego u pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa po neoadiuwantowej terapii zawierającej taksoid i trastuzumab (FDA 2019).

z badania *KATHERINE*, zawartymi w protokole badania (*KATHERINE Protocol v.6*):

- kryteria włączenia:
 - status: HER2-dodatni rak piersi (wynik 3+ w badaniu IHC (ang. *immunohistochemistry*) lub dodatni w badaniu wykonywanym metodą hybrydyzacji *in situ* (ang. *in situ hybridization*, ISH);
 - inwazyjny rak piersi potwierdzony histologicznie;
 - stopień zaawansowania T1–T4, N0–N3, M0 (z wykluczeniem stopni T1a/bN0) w momencie rozpoznania;
 - zakończenie przynajmniej 6 cykli (16 tygodni) standardowego leczenia neoadiuwantowego z chemioterapią obejmującą przynajmniej 9 tygodni leczenia schematem opartym na taksoidzie, oraz przynajmniej 9 tygodni leczenia trastuzumabem (w przypadku stosowania chemioterapii dose-dense co najmniej po 8 tygodni);
 - pacjenci mogli otrzymywać antracykliny w ramach leczenia przedoperacyjnego oprócz chemioterapii zawierającej taksoid, mogli również otrzymać więcej niż jedną terapię anty-HER2;
 - odpowiednio przeprowadzone leczenie chirurgiczne (całkowita mastektomia lub operacja oszczędzająca pierś z histologicznie ujemnymi marginesami wycięcia);
 - udokumentowana w pooperacyjnym raporcie patomorfologicznym obecność raka inwazyjnego w piersi i/lub przerzutów w węzłach chłonnych;
 - randomizacja w ciągu 12 tygodni od zabiegu chirurgicznego;
 - znany stan receptorów hormonalnych;
 - podpisana świadoma zgoda na udział w badaniu;
 - wiek pacjenta ≥ 18 lat;
 - stan sprawności ECOG 0 lub 1;
 - przewidywana długość życia ≥ 6 miesięcy;
 - prawidłowa czynność narządów wewnętrznych, w tym:
 - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1\ 200$ komórek/mm³;
 - liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³;
 - hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl (pacjenci mogą otrzymać transfuzję krwinek czerwonych, aby uzyskać ten poziom);
 - kreatynina w surowicy $< 1,5 \times$ górna granica normy (ang. *upper limit of normal*, ULN);
 - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) $\leq 1,5 \times$ górna granica normy;
 - aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AIAT) oraz fosfatazy alkalicznej (zasadowej) $\leq 1,5 \times$ górna granica normy;
 - stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy $\leq 1,0 \times$ górna granica normy (w granicach normy), z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny bezpośredniej powinno mieścić się w zakresie normy;
 - frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$ po leczeniu neoadiuwantowym oraz zmniejszenie LVEF o $\leq 15\%$ w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego;
 - dla kobiet, które nie są po menopauzie (≥ 12 miesięcy braku miesiączki niewywołanej leczeniem) lub nie mają chirurgicznie usuniętych jajników i/lub macicy: zgoda na pozostanie w abstynencji seksualnej lub stosowanie pojedynczych lub złożonych metod antykoncepcji, osiagających wskaźnik niepowodzeń wynoszący $< 1\%$ rocznie, w okresie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku (leczeni mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą używać prezerwatyw lub powstrzymać się od aktywności seksualnej przez cały okres ciąży);
 - wykluczenie ciąży u kobiet przed menopauzą, w tym kobiet po podwiązaniu jajowodów i kobiet, u których nie minęło 12 miesięcy od rozpoczęcia menopauzy;
 - wykonane badania w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B i wirusa zapalenia wątroby typu C.
- kryteria wykluczenia:
 - pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;
 - historia przebytego raka piersi (ipsilateralny lub kontralateralnego) z wyjątkiem zrazikowego CIS;

- widoczna makroskopowo choroba resztkowa (ang. *gross residual disease*) lub nawrotowa po leczeniu przedoperacyjnym i operacji;
- progresja choroby w trakcie terapii neoadiuwantowej;
- leczenie dowolnym badanym lekiem przeciwnowotworowym w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania;
- historia innych nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego CIS szyjki macicy, nieczerniakowego raka skóry, raka macicy w I stopniu zaawansowania lub innych nowotworów (poza nowotworem piersi), których efekty zdrowotne są podobne do wymienionych powyżej;
- pacjenci, którym radioterapia byłaby zalecana w leczeniu raka piersi, ale u których jest przeciwwskazana z powodów medycznych (np. zaburzenia tkanki łącznej lub wcześniejsze napromienianie piersi po tej samej stronie);
- neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 wg NCI CTCAE (wersja 4.0);
- narażenie na następujące skumulowane dawki antracyklin:
 - dokсорubicyna >240 mg/m²;
 - epirubicyna lub liposomalna postać chlorowodoru dokсорubicyny (Myocet®) >480 mg/m²;
 - w przypadku innych antracyklin ekspozycja odpowiadająca dokсорubicynie >240 mg/m²;
- zaburzenia czynności krążeniowo-oddechowej, w tym m.in. objawowa zastoinowa niewydolność serca stopnia ≥ 3 wg NCI CTCAE (wersja 4.0) lub stopnia $\geq II$ wg klasyfikacji NYHA oraz zmniejszenie LVEF do wartości $<40\%$ podczas wcześniejszych terapii trastuzumabem (np. w czasie leczenia przedoperacyjnego);
- wcześniejsze leczenie trastuzumabem emtanzyna;
- obecna ciężka, niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa (np. istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, płucna lub metaboliczna, zaburzenia gojenia ran, owrzodzenia);
- w przypadku kobiet: okres ciąży lub karmienia piersią;
- duży zabieg chirurgiczny niezwiązany z rakiem piersi lub znacznym urazem w ciągu około 28 dni przed randomizacją lub konieczność wykonania poważnego zabiegu chirurgicznego w trakcie trwania badania;
- jakkolwiek znana czynna choroba wątroby, np. spowodowana HBV, HCV, autoimmunologicznymi zaburzeniami wątroby lub stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych;
- współistniejące, poważne, niekontrolowane zakażenia wymagające leczenia lub zakażenie HIV;
- reakcja stopnia 3. do 4. na wlew lub nadwrażliwość na trastuzumab lub koniugat trastuzumab emtanzyna lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- aktywne infekcje podczas badań przesiewowych, wymagające leczenia;
- pacjent oceniony przez badacza jako osoba niezdolna lub niechętna do spełnienia wymagań protokołu.

Zidentyfikowane różnice między programem lekowym a protokołem badania *KATHERINE*:

Tabela 6. Stopnie zaawansowania (ang. *staging*) raka piersi na podstawie klasyfikacji TNM (AJCC, 8. edycja, 2017 r.)

| Stopień zaawansowania raka piersi określony na podstawie klasyfikacji TNM | |
|---|----------------|
| Stopień 0 | Tis N0 M0 |
| Stopień IA | T1 N0 M0 |
| Stopień IB | T0,T1 N1mi M0 |
| Stopień IIA | T0,T1 N1 M0 |
| | T2 N0 M0 |
| Stopień IIB | T2 N1 M0 |
| | T3 N0 M0 |
| Stopień IIIA | T0,T1,T2 N2 M0 |
| | T3 N1,N2 M0 |

| Stopień zaawansowania raka piersi określony na podstawie klasyfikacji TNM | |
|---|--------------------|
| Stopień IIIB | T4 N0,N1,N2 M0 |
| Stopień IIIC | każdy T N3 M0 |
| Stopień IV | każdy T każdy N M1 |

Źródło: American Joint Committee on Cancer, *Update Breast Cancer Chapter for AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition*, American College of Surgeons, Chicago 2017, ostatnia aktualizacja 13.03.2018, s. 625.

3.2. Problem zdrowotny

Rak piersi

Klasyfikacja ICD-10:

C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka);

C50.0 Nowotwór złośliwy (brodawka i otoczka brodawki sutkowej);

C50.1 Nowotwór złośliwy (centralna część sutka);

C50.2 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna wewnętrzna sutka);

C50.3 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna wewnętrzna sutka);

C50.4 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna zewnętrzna sutka);

C50.5 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna zewnętrzna sutka);

C50.6 Nowotwór złośliwy (część pachowa sutka);

C50.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice sutka);

C50.9 Nowotwór złośliwy (sutek, nieokreślony).

Definicja

Nowotwór złośliwy piersi (**ICD-10: C50**). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). Wczesny rak piersi (ang. *Early Breast Cancer*, EBC) jest zawarty w obrębie piersi albo rozprzestrzenia się tylko do węzłów chłonnych w okolicy pach (*Interna Szczeklika 2018*).

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) zmiany rozrostowe związane ze strukturami gruczołowymi (nabłonkowymi) piersi – zrazikami i przewodami - obejmują:

- łagodne zmiany rozrostowe;
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (ang. *usual ductal hyperplasia*, UDH);
- zmiany prekursorowe: rak przewodowy *in situ* (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS), rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS);
- zmiany brodawkowe;
- naciekającego raka piersi.

Epidemiologia

W 2017 r. zarejestrowano w Polsce 18 529 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 670 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Tabela 7 przedstawia wartości współczynników zachorowalności i umieralności na raka piersi w Polsce w 2017 roku (*KRN Zachorowania i zgony*)

Tabela 7. Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka piersi w Polsce w 2017 roku

| | Współczynnik surowy (rzeczywisty) | Współczynnik standaryzowany wg populacji światowej | Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej |
|------------------------------|-----------------------------------|--|---|
| Współczynnik zachorowalności | 93,42 / 100 000 | 53,03 / 100 000 | 71,95 / 100 000 |
| Współczynnik umieralności | 33,63 / 100 000 | 14,95 / 100 000 | 21,80 / 100 000 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN, U. Wojciechowska, J. Didkowska, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 14.10.2020].

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2017 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Tabela 8. Zestawienie najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce w roku 2016 i 2017

| ICD-10 | Typ nowotworu | Liczba zachorowań w 2016 | Liczba zachorowań w 2017 |
|------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| C50 | Nowotwór złośliwy sutka | 18 615 | 18 529 |
| C34 | Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca | 7 730 | 7 747 |
| C44 | Inne nowotwory złośliwe skóry | 6 398 | 7 025 |
| C54 | Nowotwór złośliwy trzonu macicy | 6 266 | 5 984 |
| C18 | Nowotwór złośliwy jelita grubego | 5 119 | 5 073 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN; J. Didkowska, U. Wojciechowska, K. Czaderny, P. Olasek, A. Ciuba, Raport Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku, s. 43.

Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet. Zgony na raka piersi wśród kobiet stanowią 14,8% wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe.

Tabela 9. Zestawienie ilości zgonów na najczęściej występujące nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w roku 2016 i 2017

| ICD-10 | Typ nowotworu | Ilość zgonów w 2016 r. | Ilość zgonów w 2017 r. |
|------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| C34 | Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca | 7 635 | 7 825 |
| C50 | Nowotwór złośliwy sutka | 6 493 | 6 670 |
| C18 | Nowotwór złośliwy jelita grubego | 3 582 | 3 573 |
| C56 | Nowotwór złośliwy jajnika | 2 639 | 2 670 |
| C25 | Nowotwór złośliwy trzustki | 2 512 | 2 455 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN; J. Didkowska, U. Wojciechowska, K. Czaderny, P. Olasek, A. Ciuba, Raport Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku, s. 73.

Dotychczas w Polsce widoczny był trend wzrostowy zapadalności na raka piersi, przy równoczesnym spadku współczynnika śmiertelności. Dane z 2016 i 2017 roku są nieco odmienne, ponieważ zauważa się niewielki spadek liczby zachorowań na raka piersi w porównaniu do roku poprzedniego, natomiast liczba zgonów zaczęła wzrastać.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka. Istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest wiek. Zauważono wzrost zachorowalności w grupie powyżej 35. roku życia, natomiast szczyt zachorowań przypada w grupie wiekowej 50- 70 lat. Do czynników powodujących większe ryzyko zachorowania można zaliczyć przede wszystkim: pierwszą miesiączkę we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (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 (*Interna Szczeklika 2018*).

Klasyfikacja

Zaawansowanie nowotworu, oceniane przez patologa w badaniu mikroskopowym, ustalane jest w oparciu o klasyfikację pTNM (ang. *pathological Tumor, Nodes, Metastases*). Szczegółowy opis klasyfikacji pTNM przedstawiono poniżej. W kolejnej tabeli przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji.

Tabela 10. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) (Zalecenia PTOK, 2018)

| Cecha | Stopień | Objawy |
|-------|---|---|
| pT | Tx | Nie można ocenić guza |
| | T0 | Guz nieobecny |
| | Tis | Rak <i>in situ</i> ; Tis (DCIS): rak przewodowy <i>in situ</i> ; Tis (Paget): rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi) |
| | T1 | Rak naciekający ≤ 20 mm |
| | T1mi | Rak m naciekający ≤ 1 mm |
| | T1a | Rak naciekający >1 mm i ≤ 5 mm |
| | T1b | Rak naciekający >5 mm i ≤ 10 mm |
| | T1c | Rak naciekający >10 mm i ≤ 20 mm |
| | T2 | Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm |
| | T3 | Rak naciekający > 50 mm |
| | T4 | Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej) |
| | T4a | Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych) |
| | T4b | Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego |
| T4c | T4a+T4b | |
| T4d | Rak zapalny | |
| pN | Nx | Nie można ocenić węzłów |
| | N0 | Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych |
| | N0(i-) N0(i+) N0(mol-) N0(mol+) | Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub < 200 komórek Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej) Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC |
| | N1 | Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych |
| | N1mi | Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych |
| | N1a | Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm) |
| | N1b | Przerzuty (lub m kroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB) |
| | N1c | N1a + N1b |
| | N2 | Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych |
| | N2a | Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm) |
| N2b | Przerzuty (lub m kroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych | |
| N3 | Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne | |
| N3a | Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego) | |
| N3b | Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne | |
| N3c | Przerzut w węźle nadobojczykowym | |
| pM | M0 | Bez przerzutów |
| | M0(i+) | Komórki raka wykryte m kroskopowo bądź techniki biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów |
| | M1 | Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie) |

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, Aktualizacja na dzień 14.02.2019.

Tabela 11. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (Zalecenia PTOK, 2018)

| Stopień zaawansowania | Klasyfikacja TNM | | |
|-----------------------|------------------|----------------------|------------------------|
| | Guz (Tumor) | Węły chłonne (Nodes) | Przerzuty (Metastases) |
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 | N0 | M0 |
| IB | T0 | N1mi | M0 |
| | T1 | N1mi | M0 |
| IIA | T0 | N1 | M0 |

| Stopień zaawansowania | Klasyfikacja TNM | | |
|-----------------------|------------------|----------------------|------------------------|
| | Guz (Tumor) | Węły chłonne (Nodes) | Przerzuty (Metastases) |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| IIIB | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | Każde T | N3 | M0 |
| IV | Każde T | Każde N | M1 |

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, Aktualizacja na dzień 14.02.2019.

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% (*Interna Szczeklika*).

Do najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza; typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości; obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami; stan ER i PR; naciekanie okółguzowych naczyń chłonnych i żylnych; stan HER2; wskaźnik proliferacji Ki67; podtyp biologiczny (ang. *intrinsic subtype*). Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* (nazywane cechą HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2– (*Ogivri 2019*).

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50.0 lub C50.* (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące) w latach 2014–2019, według danych NFZ, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczba pacjentów (wg unikalnych nr PESEL) ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C50.0 lub C50.* w latach 2014–2019

| Rok realizacji | Liczba pacjentów |
|----------------|------------------|
| 2014 | 178 294 |
| 2015 | 187 522 |
| 2016 | 194 552 |
| 2017 | 200 956 |
| 2018 | 206 931 |

| Rok realizacji | Liczba pacjentów |
|----------------|------------------|
| 2019 | 216 372 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Szczegółowe informacje nt. populacji docelowej przedstawiono w podrozdziale 6.3.3. Obliczenia własne Agencji.

Dodatkowo uzyskano 6 opinii eksperckich dotyczących liczebności populacji wnioskowanej (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”. Opinie Ekspertów przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Liczebność populacji wnioskowanej (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”) wg opinii Ekspertów klinicznych

| Ekspert | 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 |
|--|--|---|---|--|
| Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | 1 500 (opinia dotyczy stosowania wnioskowanego leczenia w ramach postępowania pooperacyjnego, co powoduje identyczną liczbę chorych i nowych zachorowań rocznie) | 1 500 (chore na inwazyjnego raka piersi z cechą HER2+/- w stopniu zaawansowania I–III po leczeniu chirurgicznym poprzedzonym przedoperacyjną chemioterapią z udziałem taksoidu w skojarzeniu z trastuzumabem) | 80% | Oszacowanie własne |
| Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | 0 | 2 500 | 1 000–1 200 | 18 500 zachorowania raka piersi w Polsce/rok Z tego ok. 15% to raki HER (+) czyli ok. 2 500 Chore kwalifikowane do leczenia neoadjuwantowego, które nie osiągnęły pCR po leczeniu przedoperacyjnym – szacunki własne |
| Dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | 600 | 18 000 | 600 | Szacunki własne |
| Dr n. med. Barbara Radecka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Jeśli kwalifikujących się potencjalnie do załączonego programu lekowego, to ok. 700–800 chorych* <i>*Możliwe znaczne niedoszacowanie (nawet do 20%). Dane oceniam na podstawie danych BCU działającego w Opolskim Centrum Onkologii i przenoszę na populację na podstawie danych KRN. Jednak nie dysponuję danymi odnośnie zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii w skali kraju. Część chorych nie otrzymuje przedoperacyjnej chemioterapii (np.</i> | Inwazyjny rak piersi HER2+ w stopniu klinicznego zaawansowania I–III Ok. 3 tys. chorych (ok. 18 tys. ogółem – 10–15% w st. IV) x ok. 18–20% HER2+ | Ok. 90%. Możliwe działania niepożądane przedoperacyjnego leczenia, potencjalne przeciwwskazania w populacji chorych w podeszłym wieku. | - Dane własne - Dane Krajowego Rejestru Nowotworów - Badanie kliniczne rejestracyjne KATHERINE; DOI: 10.1056/NEJMoa1814017 |

| Ekspert | 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 |
|--|--|--|---|--|
| | ośrodki nie dysponujące programem lekowym, nie prowadzące systemu skoordynowanej opieki). Odsetek pCR (patomorfologicznej całkowitej odpowiedzi) w materiale własnym w niewyselekcjonowanej grupie chorych na raka HER2+ to ok. 30–40%. | | | |
| Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Ok. 1 000–1 100 | Ok. 3 200 – HER2-dodatni rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania | Ok. 95–100% pacjentów, do 5% może mieć przeciwwskazania do terapii T-DM1 (w badaniu klinicznym KATHERINE ok. 3% pacjentów zostało zdyskwalifikowanych z udziału w badaniu ze względu na niewystarczającą funkcję narządów) | Dane szacunkowe własne, KRN |
| Dr n. med. Michał Wiśniewski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Obecnie w Polsce pacjenci nie są leczeni trastuzumabem emtanzyną w ramach terapii adjuwantowej | Nie znam dokładnej liczby chorych. Liczba nowych zachorowań może odpowiadać liczbie chorych z rakiem piersi HER2 dodatnim, którzy rozpoczynają leczenie przedoperacyjnie trastuzumabem lub trastuzumabem z pertuzumabem. Około 39–50% z nich uzyska pCR po leczeniu neoadjuwantowym, pozostała część może kwalifikować się do leczenia adjuwantowego trastuzumabem emtanzyną | Nie znam dokładnej liczby chorych. Około 40–50% chorych, którzy będą leczeni neoadjuwantowo i nie uzyskają całkowitej patologicznej remisji w piersi i/lub węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym chemioterapią trastuzumabem lub trastuzumabem z pertuzumabem. Odsetek chorych uzyskujących pCR po leczeniu neoadjuwantowym to około 39–50%. | Są to szacunki własne. Przytoczone odsetki są odsetkami pacjentów, którzy nie uzyskali pCR po leczeniu neoadjuwantowym chemioterapią z trastuzumabem lub podwójną blokadą [1–3]. |

1. Schneeweiss, A., et al., *Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2013. 24(9): p. 2278–84.

2. Gianni, L., et al., *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial*. *The Lancet Oncology*, 2012. 13(1): p. 25–32.

3. Gianni, L., et al., *Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort*. *Lancet Oncol*, 2014. 15(6): p. 640–7.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie opinii Ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji zgodnej z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” według Ekspertów znajduje się w zakresie od 600 do 1 200 pacjentów rocznie. Wnioskodawca oszacował populację docelową obejmującą [redacted]

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w dwóch opracowaniach Agencji dotyczących stosowania leku Kadcyla w leczeniu raka piersi:

- Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.40.2018. Zlecenie 209/2018 w BIP AOTMiT;
- Kadcyla (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. Nr: OT.422.110.2019 – Zlecenie 296/2019 w BIP AOTMiT.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 05.10.2020 r. Ze względu na ograniczenia czasowe ograniczono wyszukiwanie oraz opis rekomendacji do najważniejszych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne polskie PTOK 2018, europejskie ESMO 2019 oraz amerykańskie NCCN 2020, ASCO 2018. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>PTOK 2018 Aktualizacja na dzień 14.02.2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> | <p><u>Zasady ogólne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznawaniem i leczeniem raka piersi powinny zajmować się wielospecjalistyczne zespoły w ramach tzw. breast units, w których rocznie leczenie otrzymuje nie mniej niż 150 nowych chorych na raka piersi. Do czasu utworzenia takich jednostek w Polsce, leczenie raka piersi powinno być skupione w instytucjach dysponujących wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów (specjalista chirurgii onkologicznej, chirurgii plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patologii, rehabilitacji i psychoonkologii) (III, B). • Wybór metod leczenia opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji ER/ PgR, HER2 i Ki67, zaawansowania ogniska w piersi, obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w odległych narządach, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednie zagrożenie życia, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji chorych (I, A). • Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarne konsylium z udziałem specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i radioterapii, przy świadomym udziale chorej, po przekazaniu jej pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości (V, A). • Chorym w wieku rozrodczym należy przekazać informację o ewentualnym ryzyku utraty płodności i przedwczesnej menopauzy oraz dostępnych metodach postępowania zapobiegawczego (V, A). <p><u>Rak naciekający</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie miejscowej zmiany uzupełnione o RT (I, A). • Konieczna jest staranna ocena marginesów chirurgicznych. Zabieg oszczędzający uważa się za doszczętny, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni wyciętej zmiany (II, B). • Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację (II, A). • Jeśli istnieje potrzeba poprawienia estetycznego efektu lub uzyskania symetrii kształtu obu piersi, równocześnie z usunięciem guza można wykonać korektę piersi lub zabieg plastyczny drugiej piersi (IV, B). • Amputację piersi należy wykonać w przypadku przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego lub na życzenie chorej (II, B). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie operacyjne po indukcyjnym leczeniu systemowym powinno być wykonywane zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia raka piersi (II, A). • U chorych, u których planowane jest leczenie oszczędzające po indukcyjnym leczeniu systemowym, konieczne jest oznakowanie położenia guza (IV, A). <p><u>Okółooperacyjne leczenie systemowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można — w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej — stosować przed- lub po zabiegu operacyjnym (I, A). • Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są: uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu (IV, A). • Przedoperacyjne leczenie systemowe należy rutynowo zastosować w stopniu zaawansowania II B i III oraz rozważyć w II stopniu zaawansowania z cechą $\geq T2$ lub N1, zwłaszcza w podtypach potrójnie ujemnym oraz z cechą HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu chirurgii czy RT (II, B). • Uzupełniające (pooperacyjne) leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 2–4 tygodni od zabiegu operacyjnego (szczególnie w przypadku raka trójjujemnego) (III, C). • Rodzaj okółooperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A). • W rakach o fenotypie ER+/HER2– uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HT (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B). • W sytuacji kiedy istnieją wątpliwości dotyczące wskazań do CHT, można rozważyć określenie indywidualnego ryzyka nawrotu na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) (I, B). • W rakach HER2-dodatnich u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 (I, A). • W rakach potrójnie ujemnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A). • Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej HT i CHT (I, A). • Okółooperacyjną CHT należy stosować przez 3–6 miesięcy (4–8 cykli) (I, A). • U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A). • U chorych z grup niższego ryzyka (ER+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC lub EC) (I, B). • Alternatywą dla schematu 4 × AC/EC jest schemat zawierający taksoid bez antracyklin (np. 4 × TC) (II, B). • Nie zaleca się jednoczesnego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B). • Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel należy stosować w dawce 80 mg/m² co tydzień (12 razy), a docetaksel w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie (4 razy) (I, A). • W okółooperacyjnym leczeniu nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) (II, B). • Zaplanowaną przedoperacyjną CHT, niezależnie od stopnia regresji guza, należy podać w całości przed zabiegiem, nie należy jej dzielić na okres przed i po zabiegu (III, B). • Jeśli w trakcie przedoperacyjnej CHT dojdzie do progresji, należy rozważyć wykonanie zabiegu operacyjnego, zastosowanie radykalnej RT lub innego schematu, potencjalnie niewykazującego krzyżowej oporności z pierwotnie zastosowanym (III, C). • U chorych (szczególnie z postacią raka trójjujemnego), u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT stwierdzono chorobę resztkową, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (I, B). W przypadku raków z ekspresją ER kapecytabina może być stosowana równolegle z hormonoterapią (III, B). • Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie chemioterapii, powinny być poinformowane o jej potencjalnym wpływie na płodność oraz o możliwościach zmniejszenia tego ryzyka (IV, A). • W okółooperacyjnym leczeniu chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z trastuzumabem podawanym łącznie przez 1 rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A). • Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnie (w stałej dawce 600 mg co 3 tyg.) (I, A). • Aby zmniejszyć ryzyko kardi toksyczności, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu lub schematów bez udziału antracyklin (TCH, PCH) (I, A). • U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy, leczenie trastuzumabem należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B). • Trastuzumab można kojarzyć ze schematami CHT niezawierającymi antracyklin, na przykład schematem zawierającym docetaksel i karboplatynę (I, B). • U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (guz 1–< 2 cm, N0, ER+) wystarczające może być podanie wyłącznie paklitakselu (80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym przez 12 miesięcy (jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym) (II, B). • Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia trastuzumabu z pooperacyjną RT lub HT (II, B). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER+ otrzymujących trastuzumab bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT. Wybór HT powinien być oparty na ogólnych zasadach (II, B). • Leczenie trastuzumabem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia czynnościowych zaburzeń serca i jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% (II, A). • W trakcie leczenia trastuzumabem należy co 3 miesiące oceniać czynność serca (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać podawanie trastuzumabu i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B). • W leczeniu okołoperacyjnym nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatynibem czy neratynibem (I, B). <p><u>Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o radykalnej intencji (II, A). • U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C). • U chorych z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w uzupełniającym leczeniu upłynęło więcej niż 12 miesięcy (II, B). • Wyłączone leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych (III, C). <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anti-HER2 (I, A). • W wybranych przypadkach można rozważyć skojarzenie HT (IA) z leczeniem anti-HER2 (II, C). • Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A). • Hormonoterapię i leczenie anti-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B). • Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A). • Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C). • W rutynowym postępowaniu nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B). • Leczenie anti-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A). • W II linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A). • W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trantuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anti-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B). • W drugiej i kolejnych liniach leczenia najsukcesywniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtansyną (T-DM1) (I, A). • W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B). • Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B). • W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A). • U chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu CHT stosowanej w skojarzeniu z anti-HER2 należy kojarzyć leczenie anti-HER2 z HT (III, B). • U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, B). • Zastosowanie wielolekowej CHT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji (III, B). • U chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT, można rozważyć ich ponowne zastosowanie, jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksoidów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (w przypadku stosowania antracyklin) (II, B). • W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidem i metotreksatem, kapecytabiną lub winorelbiny (II, B). • U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) można rozważyć miejscowe leczenie ablacyjne (chirurgia, stereotaktyczna RT, termoablacja, dotętnicza CHT) (III, C). • U chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anti-HER2 (III, C). • Jeśli przerzutom do mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, po zastosowaniu leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię systemowego leczenia (III, C). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>ESMO 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikt interesów autorów</p> | <p><u>Główne zasady</u> <i>General rules</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych oddziałach/ośrodkach zajmujących się chorobami piersi, prowadzonych przez multidyscyplinarny zespół specjalizujący się w leczeniu raka piersi, składający się z co najmniej: onkologów, chirurgów piersi, radioterapeutów, radiologów, patologów i pielęgniarek (lub podobnie przeszkolonych i wyspecjalizowanych opiekunów) [III, A]. <i>Treatment should be carried out in specialised breast units/centres and provided by a multidisciplinary team specialised in breast cancer, consisting of at least medical oncologists, breast surgeons, radiation oncologists, breast radiologists, breast pathologists and breast nurses (or similarly trained and specialised health care practitioners) [III, A].</i> • Oddział/ośrodek zajmujący się chorobami piersi powinien zatrudniać lub być w stanie skierować pacjentów do chirurgów plastycznych, psychologów, fizjoterapeutów i genetyków, gdy jest to wymagane [III, A]. <i>The breast unit/centre should have or be able to refer patients to plastic/reconstructive surgeons, psychologists, physiotherapists and geneticists when appropriate [III, A].</i> • Pacjenci powinni mieć dostęp do pielęgniarki specjalizującej się w opiece nad chorym z rakiem piersi lub podobnie wykształconego i wyspecjalizowanego lekarza. Powinni oni działać jako nawigatorzy pacjentów [III, B]. <i>A breast nurse or a similarly trained and specialised Health care practitioner should be available to act as a patient navigator [III, B].</i> • Informacje na temat diagnozy i wyboru leczenia należy podawać wielokrotnie (zarówno ustnie, jak i pisemnie) w wyczerpującej i łatwo zrozumiałej formie [V, A]. <i>Information on diagnosis and treatment choice should be given repeatedly (both verbally and in writing) in a comprehensive and easily understandable form [V, A].</i> • Zalecane jest korzystanie z wiarygodnych portali internetowych zorientowanych na pacjenta lub podobnych źródeł informacji [V, A]. <i>The use of reliable, patient-centred websites or similar sources of information is recommended [V, A].</i> • Pacjenci powinni być aktywnie zaangażowani we wszystkie decyzje dotyczące leczenia [V, A]. <i>Patients should be actively involved in all management decisions [V, A].</i> <p><u>(Neo) Adjuwantowe leczenie systemowe</u> <i>(Neo)Adjuvant systemic treatment</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uzupełniające leczenie systemowe najlepiej rozpocząć w ciągu 3–6 tygodni po operacji [I, A], a neoadiuwantową terapię systemową należy rozpocząć zaraz po rozpoznaniu i określeniu stopnia zaawansowania (najlepiej w ciągu 2–4 tygodni) [V, A]. <i>Adjuvant systemic treatment should preferably start within 3–6 weeks after surgery [I, A] and neoadjuvant systemic therapy should start as soon as diagnosis and staging is completed (ideally within 2–4 weeks) [V, A].</i> • Decyzję o uzupełniających terapiach systemowych należy podejmować na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu choroby (zależnego od masy guza i jego biologii), przewidywanej wrażliwości na poszczególne rodzaje leczenia, korzyści z ich stosowania oraz związanych z nimi krótko- i długoterminowych toksyczności, a także na podstawie wieku biologicznego pacjenta, jego ogólnego stanu zdrowia, występowania chorób współistniejących i preferencji [V, A]. <i>The decision on adjuvant systemic therapies should be based on an individual's risk of relapse (which depends on tumour burden and tumour biology), the predicted sensitivity to particular types of treatment, the benefit from their use and their associated short- and long-term toxicities, the patient's biological age, general health status, comorbidities and preferences [V, A].</i> • Luminalne guzy HER2-dodatnie typu B należy leczyć terapią ChT (chemioterapia), ET (hormonoterapia) i anty-HER2 (terapia celowana anty-HER2) [I, A]. U wybranych pacjentów z niskim ryzykiem (T1abN0) można zastosować skojarzenie terapii anty-HER2 i samej ET [III, B]. <i>Luminal B-like HER2-positive tumours should be treated with ChT, ET and anti-HER2 therapy [I, A]. In selected low-risk patients (T1abN0), the combination of anti-HER2 therapy and ET alone may be used [III, B].</i> • Nowotwory HER2-dodatnie należy leczyć ChT z terapią anty-HER2, z wyjątkiem wybranych przypadków o bardzo niskim ryzyku, takich jak guzy T1aN0 [I, A]. <i>HER2-positive cancers should be treated with ChT plus anti-HER2 therapy, with the possible exception of selected cases with very low risk, such as T1aN0 tumours [I, A].</i> • ChT nie powinna być stosowana jednocześnie z ET [II, D], z wyjątkiem analogów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) stosowanych w celu ochrony jajników [I, A]. <i>ChT should not be used concomitantly with ET [II, D], with the exception of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues used for ovarian protection [I, A].</i> • Terapia anty-HER2 może być rutynowo łączona z ChT, ET i RT nie opartymi na antracyklinach [I, A]. <i>Anti-HER2 therapy may routinely be combined with nonanthracycline-based ChT, ET and RT [I, A].</i> • RT może być bezpiecznie przeprowadzona podczas terapii anty-HER2, ET oraz nieantracyklinowej, nietaksanowej ChT [III, B]. <i>RT may be delivered safely during anti-HER2 therapy, ET and non-anthracycline, non-taxane-based ChT [III, B].</i> • W przypadku użycia ChT i RT, ChT powinno zwykle poprzedzać RT [V, A]. <i>If ChT and RT are to be used, ChT should usually precede RT [V, A].</i> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • ChT należy podawać przez 12–24 tygodnie (4–8 cykli) [I, A]. <i>ChT should be administered for 12–24 weeks (4–8 cycles) [I, A].</i> • Schemat sekwencyjny oparty na antracyklinach/taksanie jest standardem leczenia dla większości pacjentów [I, A]. <i>Sequential anthracycline/taxane-based regimen is the standard for the majority of patients [I, A].</i> • U wybranych pacjentów z grupy niższego ryzyka można zastosować 4 cykle ChT lub CMF (cyklofosfamid + metotreksat + 5-fluorouracyl) opartych na bazie antracyklin lub taksanów [II, B]. <i>In selected lower-risk patients, 4 cycles of anthracycline- or taxane-based ChT or CMF may be used [II, B].</i> • Schematy nieantracyklinowe mogą być stosowane u pacjentów z ryzykiem powikłań sercowych [I, A]. <i>Non-anthracycline regimens may be used in patients at risk of cardiac complications [I, A].</i> • Schematy oparte na antracyklinach nie powinny obejmować 5-FU [5-fluorouracyl] (standardem jest EC [epirubicyna + cyklofosfamid] lub AC [doksorubicyna + cyklofosfamid]) [I, A]. <i>Anthracycline-based regimens should not include 5-FU (EC or AC is standard) [I, A].</i> • (Neo) Adiuwantowy trastuzumab jest wysoce skuteczny i powinien być podawany wszystkim chorym z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi, które nie mają przeciwwskazań do jego stosowania, z wyjątkiem wybranych przypadków o bardzo niskim ryzyku, takich jak guzy T1aNO [I, A]. <i>(Neo)Adjuvant trastuzumab is highly effective and should be given to all HER2-positive early breast cancer patients who do not have contraindications for its use, with the possible exception of selected cases with very low risk, such as T1aNO tumours [I, A].</i> • Jeden rok (neo) adiuwantowego trastuzumabu pozostaje standardem dla zdecydowanej większości pacjentów HER2-dodatnich [I, A]. <i>One year of (neo)adjuvant trastuzumab remains a standard for the vast majority of HER2-positive patients [I, A].</i> • W przypadku wysoce wyselekcjonowanych pacjentów niskiego ryzyka otrzymujących ChT na bazie antracyklin/taksanów można dyskutować o skróceniu czasu podawania trastuzumabu do 6 miesięcy [I, A]. <i>In highly selected, low-risk patients who receive anthracycline/taxane based ChT, shortening trastuzumab duration to 6 months may be discussed [I, A].</i> • Trastuzumabu zwykle nie należy podawać jednocześnie z ChT na bazie antracyklin [I, D]; można go bezpiecznie łączyć z ChT nie opartą na antracyklinach (tj. z taksanami), co jest skuteczniejsze niż leczenie sekwencyjne [I, A]. <i>Trastuzumab should usually not be given concomitantly with anthracycline-based ChT [I, D]; it can be safely combined with non anthracycline-based ChT (i.e. taxanes) and its concomitant use is more effective than sequential treatment [I, A].</i> • Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia trastuzumabem obowiązkowe jest regularne monitorowanie pracy serca [I, A]. <i>Regular cardiac monitoring is mandatory before starting and during trastuzumab treatment [I, A].</i> • Podwójna blokada z trastuzumabem/lapatinibem nie prowadzi do poprawy odległych wyników leczenia i dlatego nie jest zalecana [I, E]. <i>Dual blockade with trastuzumab/lapatinib has not led to improved long-term outcomes and cannot therefore be recommended [I, E].</i> • Podwójną blokadę z trastuzumabem/pertuzumabem można rozważyć u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, określanej jako N-dodatnia lub ER-ujemna, na okres 1 roku, rozpoczynając przed lub po operacji [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: B]. <i>Dual blockade with trastuzumab/pertuzumab can be considered in high-risk patients, defined as N-positive or ER-negative, for the duration of 1 year, starting before or after surgery [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: B].</i> • W przypadku wystąpienia resztkowej choroby inwazyjnej po zakończeniu neoadiuwantowej ChT połączonej z terapią anti-HER2, adiuwantowy trastuzumab powinien zostać zastąpiony adiuwantowym T-DM1, po zatwierdzeniu i jeśli jest dostępny [I, A]. <i>In cases of residual invasive disease after completion of neoadjuvant ChT combined with anti-HER2 therapy, adjuvant trastuzumab should be replaced by adjuvant T-DM1, once approved and where available [I, A].</i> • Rozszerzoną terapię anti-HER2 neratinibem można rozważyć u wybranych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, wcześniej nieleczonych podwójną blokadą, przy odpowiedniej profilaktyce i leczeniu występującej biegunki [I, B; Wynik ESMO-MCBS v1.1: A]. <i>Extended anti-HER2 therapy with neratinib may be considered in selected high-risk patients, not previously treated with dual blockade, and with appropriate diarrhoea prophylaxis and management [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: A].</i> |
| <p>ASCO 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Przedstawiono konflikt interesów autorów</p> | <p><u>Rekomendacje ASCO Guideline Adaptation z 2016 roku</u> <i>Recommendations from 2016 ASCO Guideline Adaptation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, których organizmy to tolerują, stosowanie schematu zawierającego antracykliny/taksany jest uważane za optymalną strategię chemioterapii uzupełniającej, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. <i>In patients who can tolerate it, use of a regimen containing anthracycline-taxane is considered the optimal strategy for adjuvant chemotherapy, particularly for patients deemed to be at high risk.</i> • W przypadku pacjentów z chorobą o wysokim ryzyku, którzy nie otrzymują taksanów, zaleca się optymalną dawkę antracyklin trzylekową (skumulowana dawka doksorubicyny ≥ 240 mg/m² lub epirubicyny ≥ 600 mg/m², |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>ale nie > 720 mg/m²), która zawiera cyklofosfamid. Skumulowana dawka doksorubicyny w schematach dwulekowych nie powinna przekraczać 240 mg/m².</p> <p><i>For patients with high-risk disease who will not receive a taxane, an optimal-dose, anthracycline, three-drug regimen (cumulative dose of doxorubicin ≥ 240mg/m² or epirubicin ≥ 600mg/m² but not. > 720mg/m²) that contains cyclophosphamide is recommended. The cumulative dose of doxorubicin in two-drug regimens should not exceed 240mg/m².</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodanie gemcytabiny lub kapecytabiny do schematu antracyklin z taksanem nie jest zalecane w chemioterapii uzupełniającej. <i>The addition of gemcitabine or capecitabine to an anthracycline taxane regimen is not recommended for adjuvant chemotherapy.</i> • W przypadku pacjentów, u których antracyklin/taksany są przeciwwskazane, akceptowalną alternatywą chemioterapii dla doksorubicyny-cyklofosfamid jest cyklofosfamid-metotreksat-fluorouracyl (z doustnym cyklofosfamidem). Warto zauważyć, że panel ASCO zaleca klasyczny cyklofosfamid-metotreksat-fluorouracyl (doustny cyklofosfamid w dniach od 1 do 14 z doustnym metotreksatem fluorouracylu w dniu 1 i 8, powtarzany co 28 dni przez sześć cykli) jako domyślny schemat uzupełniający cyklofosfamid-metotreksat-fluorouracyl. <i>For patients in whom anthracycline-taxane is contraindicated, cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide) is an acceptable chemotherapy alternative to doxorubicin-cyclophosphamide. Of note, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen.</i> • Te schematy chemioterapii adiuwantowej można stosować u pacjentów z wczesnym rakiem piersi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fluorouracylo-epirubicyno-cyklofosfamid x3 → docetaksel x3 (lepszy od fluorouracylu-epirubicyno-cyklofosfamid 3 6) ○ Doksorubicyna-cyklofosfamid x4 → docetaksel x4 (lepszy od doksorubicyno-cyklofosfamid 4 4) ○ Docetaksel-doksorubicyna-cyklofosfamid x6 (lepszy od fluorouracylu-doksorubicyno-cyklofosfamid 6 6) ○ Doksorubicyna-cyklofosfamid x4 → paklitaksel podawany raz w tygodniu ○ Doksorubicyna-cyklofosfamid o dużej gęstości → paklitaksel podawany raz na 2 tygodnie ○ Epirubicyna w dawce gęstej 90 mg / m², cyklofosfamid 600 mg/m² co 2 tygodnie przez 4 cykle → paklitaksel 175 mg/m² co 2 tygodnie przez 4 cykle <p><i>These adjuvant chemotherapy regimens can be used for patients with early breast cancer:</i></p> <p><i>Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide x3 → docetaxel x3 (superior to fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide x6)</i></p> <p><i>Doxorubicin-cyclophosphamide x4 → docetaxel x4 (superior to doxorubicin-cyclophosphamide x4)</i></p> <p><i>Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide x6 (superior to fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide x6)</i></p> <p><i>Doxorubicin-cyclophosphamide x4 → paclitaxel administered once per week</i></p> <p><i>Dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide → paclitaxel administered once every 2 weeks</i></p> <p><i>Dose-dense epirubicin 90 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² every 2 weeks for 4 cycles → paclitaxel 175 mg/m² every 2 weeks for 4 cycles</i></p> • Docetaksel-cyklofosfamid x4 jest zalecany jako alternatywa dla doksorubicyno-cyklofosfamid 4 4 i zapewnia lepsze przeżycie wolne od choroby ora przeżycie całkowite. Kolejną opcją jest klasyczny cyklofosfamid metotreksat-fluorouracyl z doustnym cyklofosfamidem przez sześć cykli. Jak wspomniano, panel ASCO zaleca klasyczny cyklofosfamid-metotreksat-fluorouracyl (doustny cyklofosfamid w dniach od 1 do 14 z doustnym metotreksatem-fluorouracylem w dniu 1 i 8, powtarzany raz na 28 dni przez sześć cykli) jako domyślny schemat uzupełniający cyklofosfamid-metotreksat-fluorouracyl. <i>Docetaxel-cyclophosphamide x4 is recommended as an alternative to doxorubicin-cyclophosphamide x4 and offers improved disease free survival and overall survival. Classic cyclophosphamide methotrexate-fluorouracil with oral cyclophosphamide for six cycles is another option. As mentioned, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen.</i> • Jedynie pacjentom z rakiem piersi HER2-dodatnim (z nadekspresją opartą na immunohistochemii [3+] lub amplifikacją opartą na hybrydyzacji <i>in situ</i> [stosunek ≥ 2,0 lub średnia liczba kopii HER2 ≥ 6,0]) należy zaoferować adiuwantowy trastuzumab. <i>Only patients with HER2-positive breast cancer (overexpressed based on immunohistochemistry [3+] or amplified based on in situ hybridization [ratio ≥ 2.0 or average HER2 copy number ≥ 6.0]) should be offered adjuvant trastuzumab.</i> • Trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią jest zalecany u wszystkich chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych oraz u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, bez przerzutów do węzłów chłonnych (>1 cm) <i>Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2-positive, node-positive breast cancer and for patients with HER2-positive, node-negative breast cancer (>1 cm)</i> • Terapię trastuzumabem można rozważyć w przypadku małych guzów bez przerzutów do węzłów chłonnych (≤1 cm). <i>Trastuzumab therapy can be considered in small, node-negative tumors (≤ 1 cm).</i> • Trastuzumab można podawać z dowolnym akceptowanym schematem chemioterapii uzupełniającej. <i>Trastuzumab can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.</i> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się jednoczesnego podawania trastuzumabu z antracyklinami ze względu na możliwość zwiększonej kardiotoxyczności. <i>The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is not recommended, because of the potential for increased cardiotoxicity.</i> • Trastuzumab powinien być preferencyjnie podawany jednocześnie (nie sekwencyjnie) z chemioterapią nie zawierającą antracyklin. <i>Trastuzumab should be preferentially administered concurrently (not sequentially) with a nonanthracycline chemotherapy regimen.</i> • Mniejszą kardiotoxyczność obserwuje się w przypadku docetakselu-karboplatyny-trastuzumabu niż dokсорubicyny-cyklofosfamidu → docetakselu-trastuzumabu, a docetaksel-karboplatyna-trastuzumab jest zalecany u pacjentów z większym ryzykiem kardiotoxyczności. <i>Less cardiotoxicity is seen with docetaxel-carboplatin-trastuzumab than with doxorubicin-cyclophosphamide → docetaxel-trastuzumab, and docetaxel-carboplatin-trastuzumab is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.</i> • Nie ma dowodów III fazy na dodanie trastuzumabu do niektórych schematów chemioterapii, takich jak docetaksel-cyklofosfamid. Jednak te schematy mogą być w użyciu i stanowią rozsądne opcje, szczególnie w celu łagodzenia kardiotoxyczności u niektórych pacjentów. <i>No phase III evidence exists for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens, such as docetaxel-cyclophosphamide. However, those regimens might be in use and are reasonable options, particularly for mitigating cardiotoxicity in certain patients.</i> • Pacjentom należy zaoferować łącznie 1 rok leczenia uzupełniającego trastuzumabem z regularnymi ocenami czynności serca w tym okresie. <i>Patients should be offered 1 year total of adjuvant trastuzumab with regular assessments of cardiac function during that period.</i> <p>Rekomendacje ASCO Focused Guideline Update z 2018 roku <i>Recommendations from the ASCO 2018 Focused Guideline Update</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze mogą dodać 1 rok uzupełniającego pertuzumabu do chemioterapii skojarzonej opartej na trastuzumabie u pacjentów z wczesnym stadium raka piersi HER2-dodatnim. (Oświadczenia kwalifikacyjne. Panel ekspertów preferencyjnie popiera pertuzumab w populacji z przerzutami do węzłów i dodatnim statusem HER2 ze względu na klinicznie nieistotną bezwzględną korzyść obserwowaną wśród pacjentów bez przerzutów do węzłów chłonnych. Po medianie obserwacji wynoszącej 3,8 lat stwierdzono, że pertuzumab zapewnia niewielką korzyść w zakresie przeżycia wolnego od choroby; pierwsza zaplanowana analiza okresowa nie wykazała korzyści w zakresie przeżycia całkowitego. Nie ma danych wskazujących na długość leczenia pertuzumabem u pacjentów, którzy otrzymali neoadiuwantowy pertuzumab i uzyskali pełną patologiczną odpowiedź.) <i>Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab based combination chemotherapy for patients with early-stage, HER2 positive breast cancer. (Qualifying Statements. The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in the node-positive, HER2-positive population in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node negative patients. After a median follow-up of 3.8 years, pertuzumab was found to offer a modest disease-free survival benefit; the first planned interim analysis did not show an overall survival benefit. There are no data to guide the duration of pertuzumab treatment for patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.)</i> • Lekarze mogą stosować rozszerzoną terapię uzupełniającą neratynibem u chorych na raka piersi we wczesnym stadium, HER2-dodatnim. Neratynib powoduje silną biegunkę i należy zastosować profilaktykę przeciw biegunce. (Oświadczenia kwalifikacyjne. Panel ekspertów preferuje stosowanie leczenia neratynibem u pacjentów z dodatnimi receptorami hormonalnymi i przerzutami do węzłów chłonnych. Po 5,2-letniej obserwacji nie zaobserwowano korzyści w zakresie całkowitego przeżycia. Wydaje się, że największe korzyści uzyskali pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie neratynibu w ciągu 1 roku od zakończenia leczenia trastuzumabem. Nie ma danych dotyczących dodatkowych korzyści z leczenia neratynibem u pacjentów, którzy otrzymywali również pertuzumab w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym.) <i>Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib for patients with early-stage, HER2-positive breast cancer. Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used. (Qualifying Statements. The Expert Panel preferentially favors use of neratinib treatment for hormone receptor-positive and node-positive patients. At 5.2-years of follow-up, no overall survival benefit has been observed. Patients who began receiving neratinib within 1 year of trastuzumab completion appeared to derive the greatest benefit. There are no data on the added benefit of neratinib treatment for patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.)</i> <p>Aktualizacja wytycznych ASCO dotyczących terapii systemowej u pacjentów z HER2+ rakiem piersi <i>Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze powinni zalecać skojarzenia oparte na terapii ukierunkowanej na HER2 w leczeniu pierwszej linii, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych pacjentów z chorobą z dodatnim receptorem estrogenowym lub progesteronowym i HER2-dodatnim, u których klinicyści mogą stosować wyłącznie terapię hormonalną (typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna). <i>Clinicians should recommend HER2-targeted therapy-based combinations for first-line treatment, except for highly selected patients with estrogen receptor-positive or progesterone receptor positive and HER2-positive</i> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p><i>disease, for whom clinicians may use endocrine therapy alone (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli zaawansowany rak piersi HER2-dodatni u pacjentki postępuje w trakcie lub po leczeniu pierwszej linii ukierunkowanym na HER2, klinicyści powinni zalecić leczenie drugiej linii oparte na terapii celowanej HER2 (rodzaj: oparte na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silny). <i>If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend second-line HER2-targeted therapy-based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i> • Jeśli zaawansowany rak piersi HER2-dodatni u pacjentki postępuje w trakcie lub po leczeniu drugiej linii lub wyższym ukierunkowanym na HER2, klinicyści powinni zalecić terapię trzeciorzędową lub wyższą opartą na terapii celowanej HER2 (rodzaj: oparty na dowodach; jakość dowodów: pośrednia; Siła rekomendacji: umiarkowana). <i>If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy-based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</i> • Lekarze powinni zalecić połączenie trastuzumabu, pertuzumabu i taksanu w leczeniu pierwszej linii, chyba że pacjent ma przeciwwskazania do stosowania taksanów (rodzaj: oparte na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne). <i>Clinicians should recommend the combination of trastuzumab, pertuzumab, and a taxane for first-line treatment, unless the patient has a contraindication to taxanes (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i> • Jeśli zaawansowany rak piersi HER2-dodatni u pacjentki postępuje w trakcie lub po leczeniu pierwszej linii ukierunkowanym na HER2, klinicyści powinni zalecić trastuzumab emtanzyna (T-DM1) jako leczenie drugiej linii (rodzaj: oparty na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenie: mocne). <i>If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend trastuzumab emtansine (T-DM1) as second-line treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i> • Jeśli zaawansowany rak piersi HER2-dodatni u pacjentki rozwinął się w trakcie lub po terapii drugiej linii lub wyższej terapii celowanej w HER2, ale pacjentka nie otrzymała T-DM1, lekarze powinni zaproponować T-DM1 (typ: oparty na dowodach; jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: mocna). <i>If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted therapy, but she has not received T-DM1, clinicians should offer T-DM1 (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i> • Jeśli zaawansowany rak piersi HER2-dodatni u pacjentki rozwinął się w trakcie lub po leczeniu drugiej linii lub wyższym ukierunkowanym na HER2, ale pacjentka nie otrzymała pertuzumabu, lekarze mogą zaoferować pertuzumab (rodzaj: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niewystarczająca; siła zalecenia: słaby). <i>If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, but she has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).</i> • Jeśli zaawansowany rak piersi HER2-dodatni u pacjentki rozwinął się w trakcie lub po leczeniu drugiej linii lub wyższym ukierunkowanym na HER2, a pacjentka otrzymywała już pertuzumab i T-DM1, klinicyści powinni zalecić terapię trzeciorzędową lub wyższą opartą na terapii celowanej HER2. . Opcje obejmują lapatyn b i kapecytabinę, a także inne połączenia chemioterapii, trastuzumabu, lapatynibu i trastuzumabu lub terapię hormonalną (u pacjentów z chorobą z dodatnim receptorem estrogenowym i/lub z dodatnim receptorem progesteronu). Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać jeden schemat zamiast innego (rodzaj: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: słaba). <i>If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, and she has already received pertuzumab and T-DM1, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy-based treatment. Options include lapatinib plus capecitabine, as well as other combinations of chemotherapy, and trastuzumab, lapatinib and trastuzumab, or hormonal therapy (in patients with estrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive disease). There is insufficient evidence to recommend one regimen over another (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).</i> • Jeśli pacjent otrzymuje terapię celowaną w HER2 i kombinację chemioterapii, chemioterapię należy kontynuować przez około 4 do 6 miesięcy (lub dłużej) i/lub do czasu maksymalnej odpowiedzi, w zależności od toksyczności i braku progresji. W przypadku zatrzymania chemioterapii, lekarze powinni kontynuować terapię celowaną HER2; nie ma potrzeby dalszej zmiany schematu do czasu progresji lub niedopuszczalnej toksyczności (rodzaj: oparty na dowodach; jakość dowodów: pośrednia; siła zalecenia: umiarkowana). <i>If a patient is receiving HER2-targeted therapy and chemotherapy combinations, the chemotherapy should continue for approximately 4 to 6 months (or longer) and/or to the time of maximal response, depending on toxicity and in the absence of progression. When chemotherapy is stopped, clinicians should continue the HER2 targeted therapy; no further change in the regimen is needed until the time of progression or unacceptable toxicities (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</i> • Jeśli pacjent zakończył leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie ≤ 12 miesięcy przed nawrotem, klinicyści powinni postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia drugiej linii ukierunkowanego na HER2 (typ: oparty na dowodach; jakość dowodów: pośrednia; siła zalecenia: umiarkowana). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| | <p><i>If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment ≤ 12 months before recurrence, clinicians should follow the second-line HER2-targeted therapy-based treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli pacjent zakończył leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie. Na > 12 miesięcy przed nawrotem klinicyści powinni postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia pierwszej linii opartymi na terapii celowanej HER2 (typ: oparty na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna). <p><i>If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment > 12 months before recurrence, clinicians should follow the first-line HER2 targeted therapy-based treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli rak u pacjenta ma obecność receptorów hormonalnych i jest HER2-dodatni, klinicyści mogą zalecić: <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapię ukierunkowaną na HER2 plus chemioterapię (rodzaj: oparty na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna). ○ Terapię hormonalną w połączeniu z trastuzumabem lub lapatynibem (w wybranych przypadkach; rodzaj: oparte na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowana). ○ Samo leczenie hormonalne (w wybranych przypadkach; rodzaj: oparty na dowodach; jakość dowodów: średni; siła zalecenia: słaba). <p><i>If a patient's cancer is hormone receptor positive and HER2 positive, clinicians may recommend either:</i></p> <p><i>HER2-targeted therapy plus chemotherapy (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i></p> <p><i>Endocrine therapy plus trastuzumab or lapatinib (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).</i></p> <p><i>Endocrine therapy alone (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli pacjent rozpoczął terapię celowaną i chemioterapię w przypadku HER2-dodatniego raka piersi, lekarze mogą dodać terapię hormonalną do terapii celowanej HER2 po zakończeniu chemioterapii i/lub w przypadku progresji raka (rodzaj: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niewystarczająca; siła zalecenie: słabe). <p><i>If a patient has started with an HER2-positive targeted therapy and chemotherapy combination, clinicians may add endocrine therapy to the HER2-targeted therapy when chemotherapy ends and/or when the cancer progresses (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W szczególnych okolicznościach, takich jak małe obciążenie chorobą, obecność chorób współistniejących (sprzeczność z terapią celowaną w HER2, np. zastoinowa niewydolność serca) i/lub obecność długiego okresu bez choroby, klinicyści mogą zaproponować wyłącznie terapię hormonalną pierwszej linii (typ : nieformalny konsensus; Jakość dowodów: średni; Siła zalecenia: słaba). <p><i>In special circumstances, such as low disease burden, presence of comorbidities (contradictions to HER2-targeted therapy such as congestive heart failure), and/or presence of a long disease-free interval, clinicians may offer first-line endocrine therapy alone (Type: informal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).</i></p> |
| <p>NCCN 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p> | <p><u>Opcje terapii systemowej</u> Systemic Therapy Options</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiele schematów chemioterapii wykazuje aktywność w warunkach przedoperacyjnych. Schematy zalecane w leczeniu uzupełniającym można rozważyć w okresie przedoperacyjnym. W obu przypadkach podstawowy cel pozostaje ten sam: eliminacja lub kontrola nieodkrytych odległych przerzutów. <p><i>A number of chemotherapy regimens have activity in the preoperative setting. Regimens recommended in the adjuvant setting may be considered in the preoperative setting. In both settings, the underlying aim remains the same: eradication or control of undiscovered distant metastases.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobom z guzami o silnie dodatnim HR można zaproponować wyłącznie neoadiuwantową terapię hormonalną. Według panelu NCCN opcje terapii hormonalnej obejmują inhibitor aromatazy (z supresją jajników u kobiet przed menopauzą) lub tamoksyfen. Preferowaną opcją terapii hormonalnej u kobiet po menopauzie jest inhibitor aromatazy. <p><i>Neoadjuvant endocrine therapy alone may be offered to those with strongly HR-positive tumors. According to the NCCN Panel, the endocrine therapy options include an aromatase inhibitor (with ovarian suppression for</i></p> |

| | |
|--|--|
| | <p><i>premenopausal women) or tamoxifen. The preferred endocrine therapy option for postmenopausal women is an aromatase inhibitor.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na HER2-dodatniego raka piersi, które są kandydatkami do przedoperacyjnego leczenia systemowego, zaleca się chemioterapię i terapię opartą na trastuzumabie. <i>For patients with HER2-positive breast cancer, that are candidates for preoperative systemic therapy, chemotherapy and trastuzumab-based therapy is recommended.</i> • Panel popiera zatwierdzone przez FDS wskazanie, że schemat zawierający pertuzumab może być podawany przed operacją pacjentom z T2 lub równym T2 lub wyższym lub równym N1, HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium. <i>The Panel supports the FDS-approved indication that a pertuzumab-containing regimen may be administered preoperatively to patients with greater than or equal to T2, or greater than or equal to N1, Her2-positive, early-stage breast cancer.</i> <p>Przedoperacyjna terapia systemowa <i>Preoperative Systemic therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Według Panelu NCCN, wśród osób z nieoperacyjnymi guzami piersi, przedoperacyjne leczenie systemowe jest wskazane u kobiet z miejscowo zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem piersi, w tym z rakiem zapalnym piersi; kobiet z chorobą regionalnych węzłów chłonnych N2 i N3; oraz z guzami T4. U pacjentek z operacyjnym rakiem piersi, które są wyraźnymi kandydatkami do chemioterapii uzupełniającej, można rozważyć przedoperacyjne leczenie systemowe, jeśli pacjentka życzy sobie operacji oszczędzającej pierś, ale operacja nie jest możliwa ze względu na wielkość guza w stosunku do piersi, z nadzieją że pomoże to uzyskać wyraźne marginesy chirurgiczne podczas ostatecznej resekcji. Przedoperacyjną terapię systemową można również zastosować u pacjentek z operacyjnymi guzami, jeśli podtyp raka piersi u pacjentki wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem odpowiedzi. Jeśli przedoperacyjna terapia systemowa jest stosowana w celu zwiększenia prawdopodobieństwa skutecznego zachowania piersi, plan operacyjny powinien uwzględniać możliwość uzyskania nie zawsze wyraźnych marginesów chirurgicznych i może być konieczna kontrolna mastektomia z lub bez rekonstrukcji piersi <i>According to the NCCN Panel, among those with inoperable breast tumors, preoperative systemic therapy is indicated in women with locally advanced or inoperable breast cancer including those with inflammatory breast cancer; those with N2 and N3 regional lymph node nodal disease; and T4 tumors. In patients with operable breast cancer who are clear candidates for adjuvant chemotherapy, preoperative systemic therapy may be considered if a patient desires breast-conserving surgery but the surgery is not possible due to size of the tumor relative to that of the breast, with the hope that this will help obtain clear surgical margins at final resection. Preoperative systemic therapy may also be administered in patients with operable tumors if the patient's breast cancer subtype is one associated with a high likelihood of response. When preoperative systemic therapy is used to improve the likelihood of successful breast conservation, the surgical plan should consider the possibility that clear surgical margins may not always be obtained and a follow-up mastectomy may be required, with or without breast reconstruction.</i> • Panel NCCN ostrzega, że przedoperacyjna terapia systemowa nie jest odpowiednia dla niektórych pacjentów. Przedoperacyjne leczenie systemowe nie powinno być proponowane pacjentom z rozległą chorobą <i>in situ</i>, gdy nie można określić zakresu choroby inwazyjnej; u pacjentów, u których rozległość guza jest słabo zaznaczona; lub u tych, których guzy nie są wyczuwalne lub nie można ich klinicznie ocenić. Decyzja o zastosowaniu terapii przedoperacyjnej powinna być podjęta w ramach skoordynowanego i współpracującego zespołu multidyscyplinarnego. <i>The NCCN Panel cautions that preoperative systemic therapy is not appropriate for certain patients. Preoperative systemic therapy should not be offered in patients with extensive in situ disease when the extent of invasive disease cannot be defined; in patients where the extent of the tumor is poorly delineated; or in those whose tumors are not palpable or clinically assessable. The decision to utilize preoperative therapy should be made in the context of a coordinated and collaborative multi-disciplinary team.</i> • Panel zaleca rutynową ocenę odpowiedzi guza na podstawie badania klinicznego podczas przedoperacyjnego leczenia systemowego. Pacjentki z operacyjnym rakiem piersi, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie przedoperacyjnego leczenia systemowego, należy niezwłocznie zgłaszać na operację. <i>The Panel recommends that tumor response should be routinely assessed by clinical exam during the delivery of preoperative systemic therapy. Patients with operable breast cancer experiencing progression of disease while undergoing preoperative systemic therapy should be taken promptly to surgery.</i> <p>Adjuwantowa terapia systemowa <i>Adjuvant Systemic Therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Po leczeniu operacyjnym należy rozważyć uzupełniające leczenie systemowe. Decyzja o zastosowaniu systemowej terapii uzupełniającej wymaga rozważenia i zbilansowania ryzyka nawrotu choroby z samą terapią miejscową, wielkością korzyści z leczenia uzupełniającego, toksycznością terapii oraz występowaniem chorób współistniejących. Proces decyzyjny wymaga współpracy między zespołem opieki zdrowotnej a pacjentem. <i>After surgical treatment, adjuvant systemic therapy should be considered. The decision to use systemic adjuvant therapy requires considering and balancing risk for disease recurrence with local therapy alone, the magnitude of benefit from applying adjuvant therapy, toxicity of the therapy and comorbidity. The decision-making process requires collaboration between the health care team and patient.</i> • Małe guzy (o największej średnicy do 0,5 cm), które nie obejmują węzłów chłonnych, rokują korzystnie, dlatego w ich przypadku nie zaleca się chemioterapii uzupełniającej. W tej grupie pacjentek można rozważyć uzupełniającą terapię hormonalną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drugiego kontralateralnego raka piersi, a także niewielkiej korzyści w zmniejszeniu ryzyka wznowy miejscowej/regionalnej i odległej. (Kategoria 2B) |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p><i>Small tumors (up to 0.5 cm in greatest diameter) that do not involve the lymph nodes have a favorable prognosis so adjuvant chemotherapy is not recommended. Adjuvant endocrine therapy may be considered in this group of patients to reduce the risk for a second contralateral breast cancer, as well as the small benefit in reducing the risk of local/regional and distant recurrence. (Category 2B)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z czterema lub więcej zajętymi węzłami panel zaleca systemową chemioterapię uzupełniającą, a następnie terapię hormonalną (kategoria 1). <i>For patients with four or more involved nodes the panel recommends systemic adjuvant chemotherapy followed by endocrine therapy (category 1).</i> • Pacjentki z inwazyjnym rakiem piersi z dodatnim wynikiem ER lub PR powinny być objęte uzupełniającą terapią hormonalną niezależnie od wieku pacjentki, stanu węzłów chłonnych czy też chemioterapii adiuwantowej. <i>Patients with invasive breast cancers that are ER- or PR-positive should be considered for adjuvant endocrine therapy regardless of patient age, lymph node status or whether adjuvant chemotherapy is to be administered.</i> • Panel rekomenduje stosowanie uzupełniającej terapii hormonalnej u większości kobiet z HR-dodatnim rakiem piersi niezależnie od stanu menopauzy, wieku czy statusu HER2 guza. <i>The panel recommends the use of adjuvant endocrine therapy in the majority of women with HR-positive breast cancer regardless of menopausal status, age or HER2 status of the tumor.</i> • U pacjentów otrzymujących zarówno tamoksyfen, jak i chemioterapię, najpierw należy podać chemioterapię, a następnie sekwencyjny tamoksyfen. <i>In patients receiving both tamoxifen and chemotherapy, chemotherapy should be given first, followed by sequential tamoxifen.</i> • Zaleca się uzupełniającą terapię hormonalną przez co najmniej 5 lat. <i>Adjuvant endocrine therapy is recommended for a minimum of 5 years.</i> • Wytyczne NCCN zalecały następujące opcje uzupełniającej terapii hormonalnej u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, u których w momencie rozpoznania doszło do menopauzy: inhibitor aromatazy jako wstępna terapia uzupełniająca przez 5 lat (kategoria 1); i tamoksyfen przez 2 do 3 lat, a następnie jedna z następujących opcji: inhibitor aromatazy do ukończenia 5 lat uzupełniającej terapii hormonalnej (kategoria 1) lub 5 lat terapii inhibitorem aromatazy (kategoria 2B); lub tamoksyfen przez 4,5 do 6 lat, a następnie 5 lat inhibitora aromatazy (kategoria 1) lub rozważenie tamoksyfenu przez okres do 10 lat. U kobiet po menopauzie stosowanie samego tamoksyfenu przez 5 lat (kategoria 1) lub do 10 lat jest ograniczone do tych, których stan się pogarsza lub mają przeciwwskazania do stosowania inhibitorów aromatazy. <i>The NCCN Guidelines recommended the following adjuvant endocrine therapy options for women with early-stage breast cancer who are postmenopausal at diagnosis: an aromatase inhibitor as initial adjuvant therapy for 5 years (category 1); and tamoxifen for 2 to 3 years followed by one of the following options: an aromatase inhibitor to complete 5 years of adjuvant endocrine therapy (category 1) or 5 years of aromatase inhibitor therapy (category 2B); or tamoxifen for 4.5 to 6 years followed by 5 years of an aromatase inhibitor (category 1) or consideration of tamoxifen for up to 10 years. In postmenopausal women, the use of tamoxifen alone for 5 years (category 1) or up to 10 years is limited to those who decline or who have a contraindication to aromatase inhibitors.</i> • Schematy zawierające antracykliny są preferowane u pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi. <i>Anthracycline-containing regimens are preferred for node-positive patients.</i> • Panel wykluczył schematy FEC/CEF i FAC/CAF jako opcje leczenia uzupełniającego. <i>The panel has excluded the FEC/CEF and FAC/CAF regimens as options for adjuvant therapy.</i> • W przypadku kobiet w wieku powyżej 70 lat konsensus panelu jest taki, że nie ma wystarczających danych, aby sformułować ostateczne zalecenia dotyczące chemioterapii. Panel zaleca, aby leczenie kobiet w tej grupie wiekowej było zindywidualizowane, z uwzględnieniem chorób współistniejących. <i>For women greater than 70 years of age, the consensus of the panel is that there are insufficient data to make definitive chemotherapy recommendations. The panel recommends that treatment should be individualized for women in this age group, with consideration given to comorbid conditions.</i> • Panel zaleca terapię celowaną w HER2 u pacjentów z guzami HER2-dodatnimi. Obecnie standardem leczenia pozostaje 1 rok adjuwantowego trastuzumabu. <i>The panel recommends HER2-targeted therapy in patients with HER2-positive tumors. 1 year of adjuvant trastuzumab remains the current standard of treatment.</i> • Wytyczne NCCN zalecają leczenie uzupełniające trastuzumabem łącznie przez 12 miesięcy jako standard leczenia. Nie stwierdzono, aby okres krótszy niż 12 miesięcy był tak skuteczny, a okres dłuższy niż 12 miesięcy nie przynosił żadnych dodatkowych korzyści; okazało się, że jest tak samo skuteczny jak 12 miesięcy terapii trastuzumabem. <i>The NCCN Guidelines recommend a total of 12 months of adjuvant trastuzumab as the standard of care. Shorter than 12-month duration has not been found to be as effective and longer than 12 months duration does not have any added benefit; it has been found to be as effective as the 12 months of trastuzumab therapy.</i> • Panel uznał stosowanie trastuzumabu z chemioterapią za zalecenie kategorii 1 u pacjentów z guzami HER2-dodatnimi większymi niż 1 cm. <i>The Panel has designated use of trastuzumab with chemotherapy as a category 1 recommendation in patients with HER2-positive tumors greater than 1 cm.</i> • Panel sugeruje stosowanie trastuzumabu i chemioterapii u kobiet z HER2-dodatnimi guzami, bez przerzutów do węzłów, mierzącymi 0,6 do 1,0 cm (tj. T1b) oraz dla mniejszych guzów z przerzutami do węzła pachowego o średnicy mniejszej lub równej 2 mm (pN1mi). <i>The panel suggests trastuzumab and chemotherapy be used for women with HER2-positive, node-negative tumors measuring 0.6 to 1.0 cm (ie, T1b) and for smaller tumors that have less than or equal to 2 mm axillary node metastases (pN1mi).</i> |
|--|--|

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Panel zaleca podawanie AC przez paklitaksel z trastuzumabem przez 1 rok, zaczynając od pierwszej dawki paklitakselu, jako preferowany schemat adiuwantowy ukierunkowany na HER2. Schemat TCH jest również preferowanym schematem, szczególnie dla osób z czynnikami ryzyka kardiotoxyczości. <i>The panel recommends AC followed by paclitaxel with trastuzumab for 1 year commencing with the first dose of paclitaxel as a preferred HER2-targeting adjuvant regimen. The TCH regimen is also a preferred regimen, especially for the those with risk factors for cardiac toxicity.</i> • Inne schematy zawierające trastuzumab uwzględnione w wytycznych NCCN to: AC, a następnie docetaksel i trastuzumab oraz docetaksel z trastuzumabem, a następnie FEC. <i>Other trastuzumab-containing regimens included in the NCCN Guidelines are: AC followed by docetaxel and trastuzumab and docetaxel plus trastuzumab followed by FEC.</i> • Panel uważa za uzasadnione włączenie pertuzumabu do powyższych schematów uzupełniających, jeśli pacjent nie otrzymał pertuzumabu w ramach terapii neoadiuwantowej. <i>The Panel considers it reasonable to incorporate pertuzumab into the above adjuvant regimens, if the patient did not receive pertuzumab as a part of neoadjuvant therapy.</i> • Panel włączył paklitaksel i trastuzumab jako opcję dla pacjentów z guzami niskiego ryzyka, HER2-dodatnimi w stadium 1. <i>The panel has included paclitaxel and trastuzumab as an option for patients with low-risk, HER2-positive, stage 1 tumors.</i> • Pooperacyjna systemowa terapia uzupełniająca u chorych na raka piersi w stadium IIIA, którzy nie otrzymują chemioterapii neoadiuwantowej, przebiega podobnie jak u chorych w II stopniu zaawansowania. <i>Postsurgical systemic adjuvant therapy for patients with stage IIIA breast cancer who do not receive neoadjuvant chemotherapy is similar to that for patients with stage II disease.</i> • Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, który jest HER2-dodatni, powinni otrzymać wstępny program chemioterapii obejmujący przedoperacyjny trastuzumab i prawdopodobnie pertuzumab. Terapia miejscowa po klinicznej odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe polega najczęściej na: <ul style="list-style-type: none"> o całkowitej mastektomii z rozwarstwieniem ALN I/II stopnia z rekonstrukcją piersi bez opóźnienia; lub o lumpektomii i rozwarstwieniu pachowym poziomu I/II. <i>Patients with locally advanced breast cancer that is HER2-positive should receive an initial chemotherapy program that incorporates preoperative trastuzumab and possibly pertuzumab. Local therapy following a clinical response to preoperative systemic therapy usually consists of: total mastectomy with level I/II ALN dissection, with or without delayed breast reconstruction; or lumpectomy and level I/II axillary dissection.</i> • Jeśli zajęte są wewnętrzne węzły chłonne gruczołu piersiowego, można rozważyć włączenie wewnętrznych węzłów chłonnych gruczołu sutkowego do kategorii promieniowania 2B). Terapia uzupełniająca może obejmować zakończenie planowanej chemioterapii, jeśli nie została zakończona przed operacją, a następnie terapią hormonalną u chorych z HR-dodatnim. Jeśli guz jest HER2-dodatni (kategoria 1), należy zakończyć całkowite leczenie trastuzumabem do jednego roku. Leczenie hormonalne i trastuzumab można podawać jednocześnie z radioterapią, jeśli jest to wskazane. <i>If internal mammary lymph nodes are involved, consideration may be given to include the internal mammary lymph nodes in the radiation field category 2B). Adjuvant therapy may involve completion of planned chemotherapy regimen course if not completed preoperatively, followed by endocrine therapy in patients with HR-positive disease. Up to one year of total trastuzumab therapy should be completed if the tumor is HER2-positive (category 1). Endocrine therapy and trastuzumab can be administered concurrently with radiation therapy if indicated.</i> • Pacjentki z nieoperacyjnymi guzami z progresją choroby podczas przedoperacyjnego leczenia systemowego powinny być brane pod uwagę pod kątem paliatywnego napromieniania piersi w celu wzmocnienia miejscowej kontroli. We wszystkich podgrupach chorych za standard uważa się dalszą systemową chemioterapię uzupełniającą po leczeniu miejscowym. W przypadku guzów HR-dodatnich należy dodać tamoksyfen (lub inhibitor aromatazy po menopauzie), a trastuzumab w przypadku guzów HER2-dodatnich. <i>Patients with an inoperable tumors with disease progression during preoperative systemic therapy should be considered for palliative breast irradiation in an attempt to enhance local control. In all subsets of patients, further systemic adjuvant chemotherapy after local therapy is felt to be standard. Tamoxifen (or an aromatase inhibitor if postmenopausal) should be added for those with HR-positive tumors and trastuzumab should be given to those with HER2-positive tumors.</i> |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wytycznych: **ASCO** – American Society of Clinical Oncology; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Polskie wytyczne PTOK 2018 wskazują kilka schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi (Tabela 15). W rozdziale 3.5 AWA znajduje się wykaz technologii medycznych obecne finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenie raka piersi (ICD-10: C50). Według Polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1).

Tabela 15. Schematy okołoperacyjnej chemioterapii stosowane u chorych na HER2-dodatniego raka piersi

| Schemat chemioterapii |
|---|
| AC → T+H DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m ² i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.* lub 600 mg s.c. dzień 1., 4 cykle co 21 dni (trastuzumab łącznie 17–18 cykli) |
| AC → P+H DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg dzień 1 i.v.* lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok) |
| TCH DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. KBPL AUC6 i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.* lub 600 mg s.c. dzień 1., 6 cykli, co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok) |
| PCH** PXL 80 mg/m ² i.v. dzień 1., 8., 15. KBPL AUC2 i.v. dzień 1., 8., 15. 6 cykli co 28 dni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.* lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok) |
| PH*** PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1. (trastuzumab łącznie przez rok) |

CTX - cyklofosfamid; DOX - doksorubicyna; DXL - docetaksel; KBPL - karboplatyna; PXL - paklitaksel

** Przy pierwszym podaniu trastuzumabu i.v. należy podać dawkę nasycającą 8 mg/kg;

*** Schemat można zastosować w przypadku nietolerancji klasycznego schematu TCH;

**** Schemat stosowany u chorych w stopniu zaawansowania I B, w Polsce w tym stopniu nier refundowany;

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wytycznych: PTOK 2018.

Trzy najnowsze wytyczne (NCCN 2020, ESMO 2019, ASCO 2018), wymieniają T-DM1 jako jedną z opcji leczenia, w populacji chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi.

W rekomendacji ASCO 2018 po terapii pierwszej linii ukierunkowanej na HER2, zalecane jest stosowanie T-DM1 jako leczenie drugiej linii. W przypadku wystąpienia progresji, podczas lub po drugiej lub dalszych liniach leczenia, jeżeli pacjent nie otrzymał wcześniej T-DM1 połączonego z pertuzumabem, zalecane jest zastosowanie połączenia T-DM1/pertuzumab.

W rekomendacji ESMO 2019, w przypadku wystąpienia resztkowej choroby inwazyjnej po zakończeniu neoadiuwantowej chemioterapii połączonej z terapią anty-HER2, zalecane jest zastąpienie adiuwantowego trastuzumabu koniugatem trastuzumab emtanzyna.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 15 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano 6 odpowiedzi, które przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 16, Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 16. Stanowisko ekspertów w zakresie epidemiologii

| Wskazanie: Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” | | | | |
|--|--|---|---|---|
| Ekspert | 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 |
| Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | 1 500 (opinia dotyczy stosowania wnioskowanego leczenia w ramach postępowania pooperacyjnego, co powoduje identyczną liczbę chorych i nowych zachorowań rocznie) | 1 500 (chore na inwazyjnego raka piersi z cechą HER2+/- w stopniu zaawansowania I–III po leczeniu chirurgicznym poprzedzonym przedoperacyjną chemioterapią z udziałem taksoidu w skojarzeniu z trastuzumabem) | 80% | Oszacowanie własne |

| Wskazanie: Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Ekspert | 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 |
| Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | 0 | 2 500 | 1 000–1 200 | 18 500 zachorowania raka piersi w Polsce/rok Z tego ok. 15% to raki HER (+) czyli ok. 2 500 Chore kwalifikowane do leczenia neoadjuwantowego, które nie osiągnęły pCR po leczeniu przedoperacyjnym – szacunki własne |
| Dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | 600 | 18 000 | 600 | Szacunki własne |
| Dr n. med. Barbara Radecka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Jeśli kwalifikujących się potencjalnie do załączonego programu lekowego, to ok. 700–800 chorych* <i>*Możliwe znaczne niedoszacowanie (nawet do 20%). Dane oceniam na podstawie danych BCU działającego w Opolskim Centrum Onkologii i przenoszę na populację na podstawie danych KRN. Jednak nie dysponuję danymi odnośnie zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii w skali kraju. Część chorych nie otrzymuje przedoperacyjnej chemioterapii (np. ośrodki nie dysponujące programem lekowym, nie prowadzące systemu skoordynowanej opieki). Odsetek pCR (patomorfologicznej całkowitej odpowiedzi) w materiale własnym w niewyselekcjonowanej grupie chorych na raka HER2+ to ok. 30–40%.</i> | Inwazyjny rak piersi HER2+ w stopniu klinicznego zaawansowania I–III Ok. 3 tys. chorych (ok. 18 tys. ogółem – 10–15% w st. IV) x ok. 18–20% HER2+ | Ok. 90%. Możliwe działania niepożądane przedoperacyjnego leczenia, potencjalne przeciwwskazania w populacji chorych w podeszłym wieku. | - Dane własne - Dane Krajowego Rejestru Nowotworów - Badanie kliniczne rejestracyjne KATHERINE; DOI: 10.1056/NEJMoa1814017 |
| Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Ok. 1 000–1 100 | Ok. 3 200 – HER2-dodatni rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania | Ok. 95–100% pacjentów, do 5% może mieć przeciwwskazania do terapii T-DM1 (w badaniu klinicznym KATHERINE ok. 3% pacjentów zostało zdyskwalifikowanych z udziału w badaniu ze względu na niewystarczającą funkcję narządów) | Dane szacunkowe własne, KRN |
| Dr n. med. Michał Wiśniewski – Konsultant Wojewódzki | Obecnie w Polsce pacjenci nie są leczeni trastuzumabem | Nie znam dokładnej liczby chorych. Liczba nowych zachorowań | Nie znam dokładnej liczby chorych. Około 40–50% chorych, którzy | Są to szacunki własne. Przytoczone odsetki są odsetkami pacjentów, |

| Wskazanie: Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” | | | | |
|--|---|--|---|---|
| Ekspert | 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 |
| w dziedzinie onkologii klinicznej | emtanzyną w ramach terapii adjuwantowej | może odpowiadać liczbie chorych z rakiem piersi HER2 dodatnim, którzy rozpoczynają leczenie przedoperacyjnie trastuzumabem lub trastuzumabem z pertuzumabem. Około 39–50% z nich uzyska pCR po leczeniu neoadjuwantowym, pozostała część może kwalifikować się do leczenia adjuwantowego trastuzumabem emtanzyną | będą leczeni neoadjuwantowo i nie uzyskają całkowitej patologicznej remisji w piersi i/lub węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym chemioterapią trastuzumabem lub trastuzumabem z pertuzumabem. Odsetek chorych uzyskujących pCR po leczeniu neoadjuwantowym to około 39–50%. | którzy nie uzyskali pCR po leczeniu neoadjuwantowym chemioterapią z trastuzumabem lub podwójną blokadą [1–3]. |

1. Schneeweiss, A., et al., *Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 2013. 24(9): p. 2278–84.

2. Gianni, L., et al., *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial*. The Lancet Oncology, 2012. 13(1): p. 25–32.

3. Gianni, L., et al., *Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort*. Lancet Oncol, 2014. 15(6): p. 640–7.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie formularzy stanowisk ekspertów.

Tabela 17. Stanowisko ekspertów w zakresie efektów związanych z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawanych za istotne klinicznie punkty końcowe

| Ekspert | Istotny klinicznie punkt końcowy | Minimalna różnica odczuwalna przez chorego |
|--|--|---|
| Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Zwiększenie odsetka przeżycia wolnego od choroby Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego | 10% 6 miesięcy |
| Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | IDFS – czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej DFS – przeżycie wolne od choroby DRFI – czas wolny od nawrotów odległych OS – przeżycie całkowite | Trudno określić |
| Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Ryzyko nawrotu choroby (RFS) w czasie Ryzyko zgonu (cancer related OS) | Tak/nie Tak/nie |
| Dr n. med. Barbara Radecka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Punkty końcowe badania klinicznego KATHERINE DOI: 10.1056/NEJMoa1814017 Główny: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej Dodatkowe: przeżycie wolne od choroby, czas wolny od nawrotu odległego, przeżycie całkowite | Leczenie ma charakter uzupełniający. Dotyczy populacji bez aktywnej choroby nowotworowej i bez objawów tej choroby. |
| Dr n. med. Michał Wiśniewski – Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | 3 letnie przeżycie wolne od nawrotu nowotworu inwazyjnego 3 letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby pod postacią przerzutu odległego | Różnica bezwzględna 10,3%, HR 0,5 (0,39-0,64) w stosunku do chorych leczonych adjuwantowo trastuzumabem Różnica bezwzględna 6,7%, HR 0,5 (0,45-0,79) w stosunku do chorych leczonych adjuwantowo trastuzumabem |
| Dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. <i>Invasive Disease-Free Survival</i> , IDFS). IDFS definiowano jako czas od daty randomizacji do pierwszego wystąpienia nawrotu inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, miejscowego lub regionalnego nawrotu inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, nawrotu odległego, wystąpienia | Zmniejszenie lęku, poprawa jakości życia |

| | | |
|--|---|--|
| | inwazyjnego raka piersi po przeciwnej stronie lub zgonu z dowolnej przyczyny. Czas całkowitego przeżycia | |
|--|---|--|

Źródło: Opracowanie własne na podstawie formularzy stanowisk ekspertów.

Tabela 18. Stanowisko ekspertów w zakresie technologii opcjonalnych

| 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 | | | |
| Ekspert: Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | | | | | |
| trastuzumab | 90% | 100% | X | | Wyniki badania III fazy KATHERINE (von Minckwitz i wsp. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 617-628) wykazały znamioną przewagę ado-trastuzumabu-T-DM1 – w porównaniu do trastuzumabu Obecnie chore na HER2-dodatniego raka piersi z tzw. „resztkową” chorobą (obecność inwazyjnego raka w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym) po wstępnej chemioterapii (schematy z taksoidami) stosowanej w skojarzeniu z trastuzumabem otrzymują podczas pooperacyjnego leczenia trastuzumab |
| Ekspert: Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | | | | | |
| Trastuzumab | 99% | Redukcja o ok. 55% (szacunki na podstawie odsetka pacjentów uzyskujących pCR w badaniach klinicznych NeoSphere i Tryphaena) | X | | [1] Gianni L et al. Lancet Oncol. 2012; 13: 25-32; |
| trastuzumab pertuzumab brak refundacji | | brak wpływu (trastuzumab i pertuzumab w adkwancie wpływnie tyko na ilość terapii trastuzumabem bez wpływu na ilość stosowania TD-M1 | | | von Minckwitz G i wsp. N Engl J Med 2017; 377: 122-131 |
| Ekspert: Dr n. med. Wiesław Bał – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | | | | | |
| Leczenie systemowe – trastuzumab | 98 | 0 | X | | Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego |
| nic | 2 | 2 | | | Chorzy, którzy nie kwalifikują się do programu lekowego |
| Ekspert: Dr n. med. Barbara Radecka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | | | | | |
| trastuzumab | 98-100%; nieliczne pacjentki nie kontynuują leczenia z powodu działań niepożądanych | Zmniejszenie o 40% (w oparciu o dane własne z codziennej praktyki; dane a badań klinicznych sugerują 50% pCR) | X | | |

| 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 | | | |
| neratynib jako leczenie podtrzymujące (w populacji HR+) Według mojej wiedzy negatywna opinia wniosku na RDTL | 0% | | | | Nie można ocenić technologii najskuteczniejszej, bowiem brak badań porównujących bezpośrednio pertuzumab/trastuzu-mab z neratynibem |
| pertuzumab/trastuzu-mab Według mojej wiedzy negatywna opinia wniosku na RDTL | 0% | | | | j.w. |
| Ekspert: Dr n. med. Michał Wiśniewski – Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | | | | | |
| Leczenie adjuwantowe trastuzumabem emtanzyną | Możliwe leczenie niewiele liczy pacjentów w ramach ratunkowego dostępu do technologii leczniczej | 50-60% pacjentów, którzy są obecnie leczeni przedoperacyjnie chemioterapią z trastuzumabem lub trastuzumabez z pertuzumabem i, którzy nie uzyskują całkowitej patologicznej remisji choroby (pCR) w piersi i/lub w węzłach chłonnych | | | Przytoczone odsetki są odsetkami pacjentów, którzy nie uzyskują pCR po leczeniu neoadjuwantowym chemioterapią z trastuzumabem lub podwójną blokadą [1-3]. |
| Kontynuacja pooperacyjnego leczenia trastuzumabem | 100% | 40-50% pacjentów, którzy są obecnie leczeni przedoperacyjnie chemioterapią z trastuzumabem lub trastuzumabez z pertuzumabem i uzyskują całkowitą patologiczną remisję (pCR) choroby w piersi i węzłach chłonnych | X | | Przytoczone odsetki są odsetkami pacjentów, którzy uzyskują pCR po leczeniu neoadjuwantowym chemioterapią z trastuzumabem lub podwójną blokadą [1-3]. |
| Ekspert: Dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | | | | | |
| Trastuzumab | 600 | 0 | X | | Zalecenia ESMO – dostępna refundacja |
| Koniugat trastuzumab emtanzyna | <1% | 600 | | X | Zalecenia ESMO/wyniki badania Katherine – w ramach RDTL |

1. Schneeweiss, A., et al., *Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 2013. 24(9): p. 2278–84.

2. Gianni, L., et al., *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial*. The Lancet Oncology, 2012. 13(1): p. 25–32.

3. Gianni, L., et al., *Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort*. Lancet Oncol, 2014. 15(6): p. 640–7.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie formularzy stanowisk ekspertów.

Tabela 19. Stanowisko ekspertów w zakresie proponowanego programu lekowego

| Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50) | | | | | | |
|---|---|-------------------------|---|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Część programu | Uwagi | | | | | |
| | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Dr n. med. Joanna Streb | Dr n. med. Wiesław Bal | Dr n. med. Barbara Radecka | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Dr n. med. Beata Jagielska |
| Kryteria kwalifikacji | Nie zgłaszam zastrzeżeń do poniższych zapisów | brak | Pkt 6 przynajmniej ypT1 i/lub ypN1 – to wyklucza mikroprzerzuty | | Bez uwag | |

| Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50) | | | | | | |
|---|---|-------------------------|------------------------|--|------------------------------|----------------------------|
| Część programu | Uwagi | | | | | |
| | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Dr n. med. Joanna Streb | Dr n. med. Wiesław Bal | Dr n. med. Barbara Radecka | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Dr n. med. Beata Jagielska |
| Badania przy kwalifikacji do leczenia | Nie zgłaszam zastrzeżeń do poniższych zapisów | brak | nic | | Bez uwag | |
| Badania celem wykluczenia zmian przerzutowych | Nie zgłaszam zastrzeżeń do poniższych zapisów | brak | nic | | Bez uwag | |
| Monitorowanie leczenia | Nie zgłaszam zastrzeżeń do poniższych zapisów | brak | nic | | Bez uwag | |
| Monitorowanie programu | Nie zgłaszam zastrzeżeń do poniższych zapisów | brak | nic | | Bez uwag | |
| Czas leczenia w programie | Nie zgłaszam zastrzeżeń do poniższych zapisów | brak | nic | Komentarz w pkt. 2.3 (określenie czasu leczenia w programie) uwzględnia możliwość przejścia z trastuzumabu emtanzyny na trastuzumab w razie działań niepożądanych niezwiązanych z trastuzumabem, jednak konieczność wyłączenia z jednego programu i włączenia do drugiego wydaje się niepotrzebnym utrudnieniem. | Bez uwag | |
| Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu | Nie zgłaszam zastrzeżeń do poniższych zapisów | brak | nic | | Bez uwag | |
| Kryteria zakończenia udziału w programie | Nie zgłaszam zastrzeżeń do poniższych zapisów | brak | nic | | Bez uwag | |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie formularzy stanowisk ekspertów.

Tabela 20. Stanowisko ekspertów w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla

| Pytanie | Ekspert | Stanowisko eksperta |
|--|---|---|
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia? | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Po stosowaniu trastuzumabu – w ramach pooperacyjnego leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi z tzw. „resztkową chorobą” (obecność inwazyjnego raka w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym) po wstępnej chemioterapii (schematy z taksoidami) stosowanej w skojarzeniu z trastuzumabem problemem są nawroty obserwowane (około 25-30% chorych). |
| | Dr n. med. Joanna Streb | Obecne możliwości leczenia nie umożliwiają intensyfikacji terapii u chorej, u której występuje gorsze rokowanie. W przypadku HER2-dodatniego raka piersi, dotyczy to pacjentek, u których po terapii neoadiuwantowej nie uzyskano patomorfologicznej odpowiedzi całkowitej, czyli identyfikuje się chorobę resztkową – Obecnie dostępne opcje są niewystarczające i nie są zgodne z obowiązującymi standardami leczenia. |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Dostępność do ośrodków dysponujących trastuzumabem, epidemia SARCOV. |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | U chorych na HER2+ raka piersi, u których zastosowano przedoperacyjne leczenie systemowe (chemioterapia + leczenie anty HER2) i nie uzyskano pCR (tzn. że w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdza się chorobę resztkową w piersi lub pachowych węzłach chłonnych) ryzyko nawrotu jest wysokie (>20-25% w ciągu 5 lat). Pooperacyjne leczenie wyłącznym trastuzumabem uważa się obecnie za niewystarczające w tej grupie chorych. Zalecenia towarzystw naukowych rekomendują intensyfikację pooperacyjnego leczenia poprzez zastosowanie trastuzumabu emtanzyny (badanie |

| Pytanie | Ekspert | Stanowisko eksperta |
|--|---|--|
| | | KATHERINE) lub wydłużonej terapii pooperacyjnej neratyn bem (dane z analizy podgrup badania ExteNet), ew. zastosowanie pertuzumabu (dane z badania APHINITY – ekstrapolacja, bowiem badanie nie dotyczyło chorych leczonych przedoperacyjnie). Należy podkreślić, że chore na HER2+ raka są młodsze (mediana 50-55 lat) niż ogólna populacja chorych na raka piersi. Często są to kobiety aktywne zawodowo, zatem zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej ma również znaczenie społeczne i ekonomiczne. |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Pacjenci z HER-2 dodatnim rakiem piersi, którzy nie uzyskują całkowitej patologicznej remisji (pCR) po chemioterapii neoadjuwantowej z trastuzumabem lub trastuzumabem z pertuzumabem, mają gorsze rokowanie w porównaniu do chorych uzyskujących pCR. Kontynuacja leczenia adjuwantowego trastuzumabem u chorych bez pCR jest suboptymalna. W takiej sytuacji, optymalnym sposobem postępowania jest zastosowanie trastuzumabu emtanzyny w leczeniu pooperacyjnym. Takie postępowanie poprawia wyniki leczenia chorych w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby i jest rekomendowane przez amerykańskie (ASCO, NCCN) i europejskie (ESMO) towarzystwa naukowe. Aktualnie takie leczenie nie jest w Polsce refundowane [4, 5] [6]. |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Wysokie ryzyko nawrotu u chorych z chorobą resztkową. |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Rokowanie chorych na raka piersi może poprawić – przede wszystkim – większe wykorzystanie profilaktyki wtórnej (tzn. większy odsetek kobiet uczestniczących w mammograficznym badaniu przesiewowym). Poza tym, rokowanie może ulec poprawie w następstwie szybszego podejmowania leczenia skojarzonego (leczenie chirurgiczne z okołoperacyjnym postępowaniem zależnym od typu immunohistochemicznego). |
| | Dr n. med. Joanna Streb | Wprowadzenie refundacji dla leku Kadcyla w opisywanym wskazaniu, wpłynie na redukcję ryzyka nawrotu inwazyjnego raka piersi wśród leczonych pacjentek o ok. 60% względem leczenia adiuwantowego trastuzumabem. Podstawą rejestracji leku Kadcyla w omawianym wskazaniu jest badanie KATHERINE. |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Wprowadzenie do leczenia trastuzumabu emtanzyny – jak w projekcie. |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | Refundacja trastuzumabu emtanzyny. Wyniki badania KATHERINE wskazują na korzyść we wszystkich założonych punktach końcowych. |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Możliwość stosowania trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem piersi, którzy nie osiągnęli całkowitej patologicznej remisji po leczeniu neoadjuwantowym z zastosowaniem trastuzumabu lub trastuzumabu i pertuzumabu, poprawiłoby wyniki leczenia tej grupy chorych. W badaniu KATHERINE porównano leczenie adjuwantowe trastuzumabem emtanzyną z trastuzumabem u pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem piersi, którzy nie uzyskali pCR po leczeniu neoadjuwantowym chemioterapią z trastuzumabem lub trastuzumabem z pertuzumabem. Leczenie adjuwantowe trastuzumabem emtanzyną wiązało się z poprawą w zakresie trzyletniego odsetka przeżyć wolnych od nawrotu raka inwazyjnego (IDFS) (88,3 vs 77,0%, HR 0,50), czasu wolnego od odległego nawrotu choroby (89,7% vs. 83%, HR 0,60) w porównaniu do leczenia trastuzumabem [6]. |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Wprowadzenie refundacji koniugatu trastuzumabu emtanzyny. U pacjentów otrzymujących koniugat trastuzumab emtanzyna obserwowano klinicznie istotną i statystycznie znamienne poprawę w IDFS w porównaniu z pacjentami leczonymi trastuzumabem (HR= 0,50, 95% CI [0,39;0,64], p <0,0001). Szacunkowy odsetek IDFS po 3 latach wyniósł 88,3% w por. z 77,0% odpowiednio w grupie otrzymującej koniugat trastuzumab emtanzyna i w grupie trastuzumabu. |
| Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzega Pan/Pani w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Nie dostrzegam problemów. |
| | Dr n. med. Joanna Streb | Konieczność umożliwienia przejście pacjentek na leczenie trastuzumabem (i dokończenia terapii adiuwantowej) w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych leku Kadcyla, które uniemożliwią kontynuację terapii i podanie 14 cykli T-DM1 (zgodnie z ChPL). |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Definicja przerzutu do węzłów chłonnych – rozumiem, że nie są wliczane w to mikroprzerzuty oraz izolowanych komórek raka w badaniu IHC? |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | Komentarz w pkt. 2.3 (określenie czasu leczenia w programie) uwzględnić możliwość przejścia z trastuzumabu emtanzyny na trastuzumab w razie działań niepożądanych niezwiązanych z trastuzumabem, jednak konieczność wyłączenia z jednego programu i włączenia do drugiego wydaje się niepotrzebnym utrudnieniem. |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Nie widzę potencjalnie istotnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. W badaniu KATHERINE częściej dochodziło do wystąpienia poważnych (w stopniu 3 lub wyższym) działań niepożądanych w grupie leczonej trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do leczenia trastuzumabem (25,7% vs 15,4%), odsetek chorych przerywających leczenie z powodu toksyczności był również wyższy (18% vs 2,1% odpowiednio). Jednak ogólnie profil toksyczności ocenianej technologii medycznej jest akceptowalny, a potencjalne korzyści z terapii przeważają nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [6]. |

| Pytanie | Ekspert | Stanowisko eksperta |
|--|---|--|
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Brak prawidłowej kwalifikacji oraz oceny czynników ryzyka nawrotu. |
| Jakie widzi Pan/Pani możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii? | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Nie dostrzegam problemów. |
| | Dr n. med. Joanna Streb | Brak – jasno określone kryteria w programie. |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Nie widzę, kryteria są klarowne, oparte na raporcie histopatologicznym. Należy doprecyzować zapis o przerzutach do węzłów chłonnych – patrz kryteria. |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | Nieprecyzyjne zapisy programu lekowego mogą powodować trudności interpretacyjne. |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Nie widzę możliwości istotnych nadużyć lub niewłaściwego zastosowania przy precyzyjnych zapisach programu lekowego. |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Prawidłowa ocena ryzyka nawrotu – nad kwalifikacją. |
| | Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii? | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski |
| Dr n. med. Joanna Streb | | Wyniki badania rejestracyjnego KATHERINE i przeprowadzone analizy podgrup wskazują, że korzyść z leczenia uzyskują wszystkie subpopulacje uwzględnione w badaniu. |
| Dr n. med. Wiesław Bal | | Zgodnie z zapisami programu |
| Dr n. med. Barbara Radecka | | Wyniki badania KATHERINE i analiza podgrup wskazują na korzyść we wszystkich badanych podgrupach chorych. Analiza korzyści zależnie od wielkości choroby resztkowej wskazuje, że najmniejszą korzyść odnotowano w grupie chorych z minimalną chorobą resztkową (ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypT1s), jednak i tutaj korzyść ta była statystycznie istotna. Zatem nie można określić tej grupy jako nieodnoszącej korzyści. |
| Dr n. med. Michał Wiśniewski | | Do badania KATHERINE stratyfikacja chorych odbywała się według stopnia zaawansowania, rodzaju leczenia przedoperacyjnego (pojedyncza vs podwójna blokada anty-HER2), statusu receptorów dla estrogenu i progesteronu, oraz obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych po zastosowanym leczeniu neoadjuwantowym. Korzystny efekt leczenia adjuwantowego trastuzumabem emtanzyną zaobserwowano we wszystkich grupach chorych, późniejsza analiza podgrup również nie wyodrębniła populacji chorych, która mogłaby najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii. Wykonana analiza eksploracyjna, oceniająca zależność pomiędzy czasem wolnym od nawrotu nowotworu inwazyjnego (IDFS) a obecnością biomarkerów mogących mieć wpływ na odpowiedź na leczenie, także nie wyodrębniła subpopulacji chorych, która odniosłaby szczególną korzyść z ocenianej terapii [6, 7]. |
| Dr n. med. Beata Jagielska | | Chora w dobrym stopniu sprawności z tzw. małą chorobą, bez zajęcia węzłów chłonnych, z dodatkimi receptorami hormonalnymi. |
| Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii? | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Patrz punkt nr 8. |
| | Dr n. med. Joanna Streb | Brak. |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Zgodnie z zapisami w programie |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | j.w. |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Nie są znane grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii (jak w powyższym punkcie). |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Zaawansowana choroba resztkowa pozostająca po mastektomii lub dodatnie marginesy po operacji oszczędzającej; postępująca choroba podczas terapii neoadjuwantowej i dysfunkcji krążeniowo-oddechowej, w tym niewydolności serca klasy II wg New York Heart Association (NYHA) (łagodne objawy i ograniczenie funkcji) lub wyższej lub występowanie w wywiadzie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory do mniej niż 40% po wcześniejszej terapii. |
| Pacjenci, w którym stopniu zaawansowania | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Patrz punkt nr 8. |

| Pytanie | Ekspert | Stanowisko eksperta |
|---|--|--|
| nowotworu (I, II lub III) mają szansę odnieść największe korzyści ze stosowania ocenianej technologii? Czy jeśli istnieją różnice między poszczególnymi grupami pacjentów, to czy są one istotne? Proszę uzasadnić. | Dr n. med. Joanna Streb | Zgodnie z wynkami badania rejestracyjnego KATHERINE. |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Z analizy podgrup (dostępne na https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1814017/suppl_file/nejm1814017_appen_dix.pdf) wynika, że dla chorych z cechą T4 i N3 leczenia może być mniej skuteczne, niż dla grupy cT1-3, N1- 2. |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | j.w. |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Do badania KATHERINE stratyfikacja chorych według stopnia zaawansowania obejmowała dwie podgrupy: pacjentów z chorobą wyjściowo nieresekcyjną (T4 lub N2/N3) oraz pacjentów z chorobą wyjściowo resekcyjną (T1-T3 lub N0/N1). Korzyść z leczenia adjuwantowego trastuzumabem emtanzyną zaobserwowano we wszystkich podgrupach chorych, uwzględniających stopień zaawansowania początkowego choroby (cTNM) jak i zaawansowanie patologiczne po zastosowanym leczeniu neoadjuwantowym (ypTNM) [6]. |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Chore z w stopniu II i III poza chorymi – grupa T1aNoMo oraz II – T1bN0M0. Te grupy chorych były wykluczone z badania Katherine. Brak danych klinicznych na skuteczność TDM1. |
| Czy znane są Panu/Pani dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie? | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | von Mickwitz i wsp. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 617-628 |
| | Dr n. med. Joanna Streb | NCCN: NCCN Breast Cancer Guidelines. Version 2, 2020; ESMO: ESMO 2019 Guidelines: Cardoso F i wsp. 2019, Annals of Oncology 30: 1194-1220; St Gallen: Burstein HJ i wsp. 2019, Annals of Oncology 30: 1541-1557; AGO: Ditsch N i wsp. Breast Care 2019;14:224-245; |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Wytyczne ESMO, NCCN |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | Cytowane już badanie KATHERINE oraz rekomendacje ESMO (2019), NCCN (2020), St Gallen (2019) |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | W swojej opinii korzystałem z przytoczonych publikacji, zaleceń ESMO, NCCN, ASCO oraz oceny NICE. |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Wyniki badania Emilia oraz zalecenia ESMO |
| Czy według Pana/Pani opinii, pacjentki, które byłyby leczone trastuzumabem emtanzyną we wczesnym raku piersi w terapii pooperacyjnego raka piersi w ramach wspólnego programu lekowego B.9. powinny mieć możliwość ponownej kwalifikacji do programu B.9. w celu leczenia trastuzumabem emtanzyną w przerzutowym raku piersi? | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Nie ma dowodów naukowych o odpowiedniej wartości, które wskazywałyby na możliwość uzyskania korzyści w następstwie ponownego zastosowania T-DM1 w sytuacji progresji choroby. Wartościowym postępowaniem jest stosowanie w w/w sytuacji trastuzumabu derukstekanu (koniugat trastuzumabu i leku cytotoksycznego z grupy topoizomerazy I), ale wspomniany lek nie jest zarejestrowany. |
| | Dr n. med. Joanna Streb | Tak w zależności od czasu od zakończenia leczenia do nawrotu choroby – obecnie brak danych |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | TAK – opinia własna, brak dowodów na takie zastosowanie T-DM-1 |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | Brak wiarygodnych danych naukowych, które pozwalają wyrazić opinię w rzeczowej kwestii. |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | Leczenie pooperacyjne trastuzumabem emtanzyną jest zarejestrowane od 2019r., w związku z czym dane na temat skuteczności ponownego leczenia tym lekiem w przerzutowym raku piersi są ograniczone. Według zaleceń ASCO dotyczących terapii HER2 dodatniego raka piersi, w przypadku nawrotu choroby po 12 miesiącach od zakończenia leczenia adjuwantowego trastuzumabem, zaleca się zastosowanie leczenia anty-HER2 pierwszej linii, czyli chemioterapii z trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem (na podstawie badania CLEOPATRA, w którym chorzy mogli być kwalifikowani do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka piersi po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym anty-HER2, jeżeli od takiego leczenia upłynęło powyżej 12 miesięcy). Obecnie zapisy programu lekowego leczenia raka piersi umożliwiają stosowanie trastuzumabu z pertuzumabem w nawrocie choroby, który wystąpił powyżej 12 miesięcy. W takiej sytuacji terapia trastuzumabem emtanzyną mogłaby być stosowana w kolejnym rzucie leczenia. Postępowanie takie aktualnie nie posiada silnego uzasadnienia naukowego [8, 9]. |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Tak, ale u chorych z nawrotem powyżej roku |
| Czy jeśli zostałaby wydana pozytywna decyzja o objęciu | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Tak. |

| Pytanie | Ekspert | Stanowisko eksperta |
|--|--|--|
| refundacją przedmiotowego wniosku, konieczne byłoby dodanie zapisów do kryteriów kwalifikacji do terapii „Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi” w ramach programu B.9. rozstrzygających kwestię wcześniejszego leczenia trastuzumabem emtanzyną? | Dr n. med. Joanna Streb | Tak |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | TAK. Mógłby to być zapis, który wyklucza możliwość ponownego zastosowania T-DM1, chyba że od zakończenia leczenia adjuwantowego T-DM1 upłyne ponad 6 (12?) miesięcy – aktualnie nie ma na to dowodów, sekwencja kolejnych linii antyHER nie jest ustalona Jeśli odpowiedź na pytanie 12 będzie NIE – opcją dla chorych, które były leczone TDM-1 pooperacyjnie być może będzie terapia w oparciu o trastuzumab, pertuzumab i CT (o ile nie będzie zapisów wykluczających chorych, u których wcześniej zastosowano pertuzumab i/lub T-DM1) |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | W mojej opinii zapisy kryteriów kwalifikacji do terapii „Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi” w ramach programu B.9. powinny być doprecyzowane z innego powodu – aby umożliwić leczenie trastuzumabem emtanzyną chorym, którzy doznali nawrotu choroby po 6 ale przed 12 miesiącami od zakończenia leczenia adjuwantowego trastuzumabem. Według obecnych zapisów, tacy chorzy nie mogą być leczeni trastuzumabem lub trastuzumabem z pertuzumabem (leczenie dla nawrotu powyżej 12 miesięcy), mogą otrzymać leczenie lapatynibem z kapecytabiną. Po niepowodzeniu terapii lapatynibem nie mogą otrzymać trastuzumabu emtanzyny, ponieważ zapisy programu wymagają leczenia trastuzumabem i taksoidem z powodu choroby zaawansowanej, co jest niemożliwe, ponieważ takie leczenie można zastosować przy nawrocie po 12 miesiącach od leczenia adjuwantowego. Tacy chorzy otrzymywali trastuzumab z taksoidem w ramach leczenia neo- lub adjuwantowego. Zapis w załączonym projekcie w punkcie 4.1 Kryteria kwalifikacji, punkcie 3) podpunkcie b) w ostatnim akapicie powinien zostać uzupełniony i brzmieć: - udokumentowane niepowodzenie terapii lapatynibem z kapecytabiną (konieczne wcześniejsze leczenie z udziałem taksoidu i trastuzumabu w leczeniu neo- lub adjuwantowym lub choroby nieresekcyjnej, miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej) |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Należy dodać kryterium: U chorych leczonych z nawrotem powyżej roku |
| Czy według przeglądu dostępnych badań klinicznych istnieją technologie lekowe, które mogłyby być zastosowane u pacjentów z progresją po leczeniu pooperacyjnym trastuzumabem emtanzyną? | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Patrz punkt nr 13. |
| | Dr n. med. Joanna Streb | Tak – neratynib |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Trastuzumab deruxtecan Pertuzumab+trastuzumab+CT (przynajmniej dla chorych, którzy nie otrzymali pertuzumabu przedoperacyjnie Lapatyn b + kapecytabina Chemioterapia |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | Dostępne są tylko dane z analiz RWD, które wskazują na stosowanie u takich chorych trastuzumabu w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami czy leczeniem hormonalnym. Stosowano także lapatyn b z kapecytabiną oraz wyłączną chemioterapię – erybulinę, dokсорubicynę, kapecytabinę czy gemcytabinę. Uzyskane w tych obserwacjach przeżycie wolne od progresji było jednak krótkie. doi: 10.1097/MD.0000000000002231 Doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e13020 |
| Dr n. med. Michał Wiśniewski | Aktualnie nie ma badań randomizowanych, 3 fazy lub z dużą ilością chorych, w których oceniano by skuteczność terapii anty-HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem emtanzyną. Lekiem, który wykazuje skuteczność u chorych leczonych uprzednio trastuzumabem emtanzyną oraz innymi terapiami anty-HER2, jest trastuzumab deruxtecan, który z badania 2 fazy DESTINY-Breast1 wykazał się wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie (60,9% w populacji ITT) oraz medianą przeżycia wolnego od progresji 16,4 miesiąca. Na podstawie tego badania trastuzumab deruxtecan uzyskał rejestrację FDA, terapia ta oczekuje na rejestrację w Europie [10]. Istnieje również doniesienie na temat umiarkowanej skuteczności lapatynibu z kapecytabiną u chorych z progresją po leczeniu trastuzumabem emtanzyną, którzy nie otrzymywali wcześniej lapatynibu (badanie 2 fazy, jednoramienne, z niewielką liczbą chorych) [11]. Pewną skuteczność może mieć również terapia skojarzona tucatinibem, trastuzumabem i kapecytabiną [12]. Powyższe uwagi dotyczą skuteczności terapii po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem emtanzyną w chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2 dodatnim rakiem piersi. Z wyjątkiem leczenia lapatynibem z kapecytabiną, powyższe terapie są niedostępne w Polsce. | |

| Pytanie | Ekspert | Stanowisko eksperta |
|-------------|---|---|
| | | W przypadku wyczerpania możliwości terapii anty-HER2, pacjenci są leczeni chemioterapią lub hormonoterapią, zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia raka piersi, zawartymi z zaleceniach towarzystw naukowych. |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | Może być stosowany schemat Lapatynib kapecytabina |
| Inne uwagi. | Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski | Nie zgłaszam. |
| | Dr n. med. Joanna Streb | Brak |
| | Dr n. med. Wiesław Bal | Program raka piersi powinien być scalony |
| | Dr n. med. Barbara Radecka | |
| | Dr n. med. Michał Wiśniewski | |
| | Dr n. med. Beata Jagielska | |

4. de Azambuja, E., et al., Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *The Lancet Oncology*, 2014. 15(10): p. 1137-46.

5. Gianni, L., et al., 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 2016. 17(6): p. 791-800.

6. von Minckwitz, G., et al., Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018. 380(7): p. 617-628.

7. Denkert, C., et al., Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(15_suppl): p. 502-502.

8. Giordano, S.H., et al., Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(26): p. 2736-2740.

9. Swain, S.M., et al., Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 461-71.

10. Modi, S., et al., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019. 382(7): p. 610-621.

11. Báez-Vallecillo, L., et al., Abstract P4-21-20: Lapatinib after pertuzumab and ado-trastuzumab emtansine in metastatic HER2-positive breast cancer. *Cancer Research*, 2017. 77(4 Supplement): p. P4-21-20-P4-21-20.

12. Murthy, R.K., et al., Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019. 382(7): p. 597-609.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie formularzy stanowisk ekspertów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- program lekowy „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, Załącznik B.9. obejmuje:
 - leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem (nowotwór HER2+);
 - leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (nowotwór HER2+);
 - leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (nowotwór HER2+);
 - leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (nowotwór HER2+);
 - leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (nowotwór HER2+);
 - leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy albo inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (nowotwór HR+, HER2-).
- w ramach chemioterapii dostępnych dla pacjenta bezpłatnie: capecytabinum, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, fulvestrantum, gemcitabinum, ifosfamidum, methotrexatum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, 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, letrozol (nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii); goserelina, medroksyprogesteron (nowotwory złośliwe - rak piersi), metotreksat (nowotwory złośliwe).

Zgodnie z ww. obwieszczeniem dodatkowo objęto refundacją leki z grupy limitowej 132.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów – doustne inhibitory aromatazy” we wskazaniu: „Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 21. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie Wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|--|
| <p>Leczenie adiuwantowe trastuzumabem</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 mg/kg masy ciała trastuzumabu dożylnie co 3 tyg. przez 14 cykli. • Pacjentka mogła otrzymać trastuzumab w dawce początkowej 8 mg/kg jeśli od ostatniej dawki uprzednio stosowanego trastuzumabu minęło więcej niż 6 tygodni. | <p>„Aktualnie standardowym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z chorobą resztkową po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej, standardowo prowadzonej z udziałem taksonu i trastuzumabu (jako terapii anty-HER2), jest kontynuacja leczenia trastuzumabem. W leczeniu neoadiuwantowym od września 2019 roku refundowane jest również skojarzenie chemioterapii z tzw. „podwójną blokadą HER2”, czyli połączeniem trastuzumabu z pertuzumabem. Niemniej u chorych otrzymujących wspomnianą terapię przedoperacyjnie nie ma obecnie możliwości kontynuacji „podwójnej blokady HER2” po operacji (refundowanych jest wyłącznie 3-6 przedoperacyjnych cykli pertuzumabu), wobec czego omawiana grupa pacjentek również pooperacyjnie może otrzymywać jako terapię anty-HER2 wyłącznie trastuzumab, niezależnie od wyniku patologicznej oceny odpowiedzi. Zatem w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją koniugatu trastuzumab emtanzyna we wnioskowanym wskazaniu, u pacjentek spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego terapia koniugatem trastuzumab emtanzyna zastąpi, we wnioskowanej populacji docelowej, aktualnie finansowaną terapię pooperacyjną trastuzumabem.</p> <p>Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że stosowanie rocznej terapii trastuzumabem w postneoadiuwantowym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi ze wskazaniami do leczenia systemowego, w tym u chorych z chorobą resztkową, zalecane jest jako standard zarówno w polskich (PTOK 2018), jak i niektórych zagranicznych – europejskich (GEI-CAM/SOLTI 2018) i amerykańskich (ASCO 2018) – wytycznych praktyki klinicznej. Wytyczne nowsze, z 2019 roku (międzynarodowe: St Gallen 2019, ESMO 2019, europejskie: AGO 2019 i amerykańskie: NCCN 2019), wyodrębniają już podgrupę chorych, u których leczenie radykalne rozpoczęto od leczenia neoadiuwantowego i następnie w ocenie patologicznej stwierdzono obecność choroby resztkowej – w takiej sytuacji postępowaniem z wyboru jest wnioskowana technologia medyczna, tj. mono-terapia koniugatem trastuzumab emtanzyna.</p> <p>Z powyższej argumentacji wynika, że w Polsce aktualną praktyką, refundowaną terapią, która zostanie zastąpiona przez wnioskowane leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna, jest leczenie adiuwantowe trastuzumabem, stanowiące kontynuację okołooperacyjnego leczenia anty-HER2 rozpoczętego jako neoadiuwant. Starsze wytyczne kliniczne określają leczenie okołooperacyjne trastuzumabem jako standard w leczeniu większości chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego, natomiast w nowszych zaleceniach wyodrębniana jest subpopulacja pacjentek z inwazyjną chorobą resztkową po leczeniu neoadiuwantowym, u których trastuzumab na pozycji standardu został już zastąpiony koniugatem trastuzumab emtanzyna. Kontynuacja pooperacyjnie leczenia trastuzumabem jest zatem jedynym właściwym komparatorem dla wnioskowanej interwencji.”</p> | <p>Wybór leczenia adiuwantowego trastuzumabem jako komparatora dla koniugatu trastuzumab emtanzyna (T-DM1) uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz jest refundowany w Polsce.</p> |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: *Analiza Problemu Decyzyjnego. Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej takson i lek anty-HER2*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 83–85.

UWAGI ANALITYKÓW:

W analizie klinicznej przedstawiono porównanie koniugatu trastuzumab emtanzyna z refundowanym komparatorem w zakresie leczenia pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie neoadiuwantowe z powodu wczesnego, inwazyjnego raka piersi HER2+ oraz mieli wykonany zabieg chirurgiczny o założeniu radykalnym i u których wykryto chorobę resztkową w piersi i/lub w węzłach chłonnych. Wybór komparatora jest zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z 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 skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) w pooperacyjnym (adiuwantowym) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Tabela 22. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|--|--|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> Wczesny, inwazyjny rak piersi HER2-dodatni; | <ul style="list-style-type: none"> Przerzutowy rak piersi lub nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany (nie jest możliwe leczenie radykalne po zastosowaniu wstępnego leczenia); Pacjentki nieleczone neoadiuwantowo; Pacjentki leczone neoadiuwantowo bez udziału terapii anty-HER2 i taksoidu. | Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL). |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> Leczenie pooperacyjne (adiuwant) koniugatem trastuzumab emtanzyna prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. | <ul style="list-style-type: none"> Skojarzone leczenie adiuwantowe koniugatem trastuzumab emtanzyna z innym lekiem celowanym lub chemioterapią (dopuszczano skojarzenie z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania); Trastuzumab emtanzyna stosowany w neoadiuwancie. | Zgodnie z UPL oraz ChPL leku Kadcyla. |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> Leczenie pooperacyjne (adiuwant) trastuzumabem, prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. | <ul style="list-style-type: none"> Terapia adiuwantowa trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem; Terapia adiuwantowa z udziałem innego leku anty-HER2. | Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja STEEP); Przeżycie wolne od choroby (DFS); Przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS); Przeżycie całkowite (OS); Jakość życia; Bezpieczeństwo. | <ul style="list-style-type: none"> Ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie. | Brak uwag. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|--|--------------------|
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> Badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia. Badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające koniugat trastuzumab emtanzyna stosowane w leczeniu adiuwantowym, w docelowej populacji chorych. | <ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy; Abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej; Opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądu systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna. | Brak uwag. |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim. | - | Brak uwag. |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: *Analiza Kliniczna. Kadcyla® (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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 18-19.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE (Elsevier);
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Dodatkowo przeszukano:

- rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu);
- abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych:
 - AACR (American Association for Cancer Research): 2015–2019 r.;
 - ASCO Annual Meeting: 2015–2019 r.;
 - ECCO European Breast Cancer Conference: 2016 r. oraz 2018 r.;
 - ECCO European Cancer Congress: 2015 r., 2017 r. oraz 2019 r.;
 - ESMO Congress: 2015–2019 r.;
 - ESMO Immuno-Oncology: 2016–2019 r.;
 - ESMO Targeted Anticancer Therapy: 2018–2019 r.;
 - ESMO Asia Congress: 2016–2019 r.;
 - IMPAKT: 2015–2017 r.;
 - MAP (Molecular Analysis for Personalized Therapy): 2017–2019 r.;
 - SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium): 2015–2019 r.;
 - 3rd Immunotherapy of Cancer Conference: 2016 r.;
 - 4th Immunotherapy of Cancer Conference: 2017 r.;
 - 30th EORTC-NCI-AACR Symposium – 2018 r.;
- bibliografie odnalezionych opracowań.

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono dnia 2 stycznia 2020 roku.

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

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dniami 24 oraz 28 września 2020 r.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

Analicyści Agencji przeprowadzili także wyszukiwanie w rejestrze badań klinicznych National Institutes of Health – clinicaltrials.gov. Wyniki wyszukiwania przedstawia poniższa Tabela 23.

Tabela 23. Wyniki wyszukiwania badań oceniających koniugat trastuzumab emtanzyna w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

| Nr identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/cel | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja |
|--------------------|---|--|--|
| NCT01196052 | A Multicenter, Multinational Phase II Study to Assess the Clinical Safety and Feasibility of Trastuzumab Emtansine Sequentially With Anthracycline-based Chemotherapy, as Adjuvant or Neoadjuvant Therapy for Patients With Early Stage HER2-positive Breast Cancer | Metodyka: badanie wieloośrodkowe, jednoramienne II fazy, bez zaślepienia (<i>open label</i>) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna (T-DM1) po zakończeniu uzupełniającej / neoadiuwantowej chemioterapii opartej na antracyklinach u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim | Data rozpoczęcia: październik 2010 r. Data zakończenia: czerwiec 2013 r. Sponsor: Hoffmann-La Roche Liczba uczestników: 152 Status: zakończone |
| NCT01853748 | A Randomized Phase II Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs. Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT Trial) | Metodyka: randomizowane badanie fazy II, bez zaślepienia (<i>open label</i>) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna w porównaniu z paklitakselem w połączeniu z trastuzumabem w ramach leczenia adiuwantowego chorych z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi HER2+ | Data rozpoczęcia: maj 2013 r. Data zakończenia: grudzień 2021 r. Sponsor: Dana-Farber Cancer Institute Liczba uczestników: 512 Status: aktywne, nie rekrutuje |
| NCT01904903 | SAFE-HEaRt: A Pilot Study Assessing the Cardiac SAFETY of HER2 Targeted Therapy in Patients With HER2 Positive Breast Cancer and Reduced Left Ventricular Function | Metodyka: jednoramienne badanie fazy II, bez zaślepienia (<i>open label</i>) Cel: ocena bezpieczeństwa kardiologicznego terapii anti-HER2 u chorych na wczesnego lub przerzutowego raka piersi z łagodną dysfunkcją serca, leczonych trastuzumabem, pertuzumabem w połączeniu z trastuzumabem lub koniugatem trastuzumab emtanzyna | Data rozpoczęcia: październik 2013 r. Data zakończenia: marzec 2019 r. Sponsor: Medstar Health Research Institute Liczba uczestników: 30 Status: zakończone |
| NCT01772472 | A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Tumor Present Pathologically in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy | Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie fazy III, bez zaślepienia (<i>open label</i>) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny w porównaniu z trastuzumabem jako terapią uzupełniającą u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z resztkowym guzem w piersi lub w pachowych węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym | Data rozpoczęcia: 3 kwietnia 2013 r. Data zakończenia: 4 kwietnia 2023 r. Sponsor: Hoffmann-La Roche Liczba uczestników: 1486 Status: aktywne, nie rekrutuje |

Źródło: Opracowanie własne.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano jedno badanie kliniczne opisane w publikacji *von Minckwitz 2019* – randomizowane badanie kliniczne *KATHERINE*.

Dodatkowo odnaleziono 3 abstrakty z doniesień konferencyjnych przedstawiające wyniki uzupełniające dla próby *KATHERINE*:

- *Schneeweiss 2019*;
- *Mano 2019* oraz
- *Untch 2019*.

Wyniki *Schneeweiss 2019* odnoszą się do punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (ang. *Patient-Reported Outcomes*, PROs). Abstrakt *Untch 2019* przedstawiał wyniki poszerzonej analizy AEs oraz dodatkowej analizy występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast, wyniki *Mano 2019*, ukazywały dane z analizy dla dodatkowych podgrup, nieujętych w pierwotnej publikacji, a także poszerzone wyniki analizy w wybranych podgrupach.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 24. Skrócowa charakterystyka badania *KATHERINE* włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|
| <p>KATHERINE (<i>von Minckwitz 2019</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche/Genentech</p> | <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne badanie fazy III, bez zaślepienia.</p> <p>Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w porównaniu z trastuzumabem (TRAS) jako terapią uzupełniającą u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z resztkowym guzem w piersi lub w pachowych węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym.</p> <p><u>Testowana hipoteza wyjściowa:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji w grupie T-DM1 wynosiła 41,4 miesiąca, w grupie TRAS wynosiła 40,9 miesiąca.</p> <p>Analizie bezpieczeństwa zostały poddane chore, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przypisanego leku. Ogólna ocena bezpieczeństwa została zaplanowana na okres 5 lat, a ocena bezpieczeństwa nawrotów choroby na 10 lat.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3,6 mg/kg masy ciała T-DM1 dożylnie co 3 tyg. przez 14 cykli; • Jeśli pacjentka przerwała przedwcześnie leczenie T-DM1 z powodu zdarzeń niepożądanych, mogła kontynuować leczenie trastuzumabem (cross-over) do ukończenia 14 cykli terapii; | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inwazyjny nieprzerzutowy rak piersi potwierdzony wynikami badania histologicznego (stopień zaawansowania klinicznego T1-T4, N0-N3, M0, z wykluczeniem stopni T1aN0 oraz T1bN0) w momencie rozpoznania; • Rak HER2-dodatni (potwierdzony centralnie przed włączeniem do badania); • Obecność inwazyjnej choroby resztkowej po ukończeniu terapii neoadiuwantowej opartej na taksoidzie, z udziałem trastuzumabu (w materiale patologicznym pochodzącym z piersi lub pachowych węzłów chłonnych); • Przynajmniej 6 cykli (16 tygodni) standardowego leczenia neoadiuwantowego z chemioterapią obejmującą przynajmniej 9 tygodni leczenia w schemacie opartym na taksoidzie oraz przynajmniej 9 tygodni leczenia trastuzumabem (krótsze okresy leczenia były dozwolone w przypadku schematów typu <i>dose-dense</i>); • W ramach terapii neoadiuwantowej dozwolono stosowanie antracyklin oraz leków alkilujących oraz dodatkowych leków anty-HER2 (zgodnie z miejscowymi standardami); • Przeprowadzone leczenie chirurgiczne (mastektomia lub zabieg oszczędzający); • Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych; • Wyrzutowa frakcja lewej komory serca $\geq 50\%$ po leczeniu neoadiuwantowym oraz | <ul style="list-style-type: none"> • IDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (od momentu randomizacji do momentu wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> ○ nawrotu inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie ciała, ○ nawrotu miejscowego lub regionalnego inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie ciała, ○ inwazyjnego raka piersi po przeciwnej stronie ciała, ○ nawrotu odległego lub ○ zgonu z dowolnej przyczyny; • OS – przeżycie całkowite (od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu); • IDFS poszerzona definicja wg STEEP (uwzględnia dodatkowo drugi pierwotny nowotwór niebędący rakiem piersi); • DFS – przeżycie wolne od choroby (od momentu randomizacji do momentu wystąpienia zdarzenia IDFS wg poszerzonej definicji, z dodatkowym uwzględnieniem nieinwazyjnego raka piersi); • DRFS – przeżycie bez wznowy odległej (od momentu randomizacji do momentu wystąpienia nawrotu odległego); • Jakość życia*; • Bezpieczeństwo |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|---|--|----------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono stosowanie terapii hormonalnej (w przypadku pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych) oraz radioterapię (według lokalnej praktyki). <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 6 mg/kg masy ciała trastuzumabu do-żylnie co 3 tyg. przez 14 cykli; Pacjentka mogła otrzymać trastuzumab w dawce początkowej 8 mg/kg jeśli od ostatniej dawki uprzednio stosowanego trastuzumabu minęło więcej niż 6 tygodni; Dopuszczono stosowanie terapii hormonalnej (w przypadku pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych) oraz radioterapię (według lokalnej praktyki). | <p>zmniejszenie LVEF o ≤ 15 p.p. w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³; Stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy w zakresie wartości prawidłowych (w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta, stężenie bilirubiny bezpośredniej powinno mieścić się w zakresie normy); Aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy alkalicznej $\leq 1,5 \times$ GGN; Stan sprawności ECOG 0 lub 1; Randomizacja w ciągu 12 tygodni od zabiegu chirurgicznego. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa T-DM1: 743 Grupa TRAS: 743</p> | |

* Dane z doniesienia konferencyjnego *Schneeweiss 2019*.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: *Analiza Kliniczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 25–43.

Szczegółowy opis badania *KATHERINE* znajduje się w Załączniku 13.7 Analizy Klinicznej Wnioskodawcy.

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 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego *KATHERINE*

| Element oceny | Ryzyko błędu systematycznego | Uzasadnienie | |
|--|------------------------------|---|---|
| Procedura randomizacji | niskie | <p>Użyto procedury randomizacji z permutacją w blokach z zastosowaniem czynników stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu: nieoperacyjny rak piersi (T4, N2 lub N3 oraz M0) vs operacyjny rak piersi (T1-T3, N0 lub N1, M0); Status receptorów hormonalnych (według lokalnej oceny): HR+ (ER+ i/lub PgR+) vs HR- (ER- i PgR-/status nieznan); Schemat leczenia neoadiuwantowego anty-HER2: trastuzumab vs trastuzumab + inny lek anty-HER2. <p>Stan zajęcia węzłów chłonnych: zajęte vs wolne lub brak oceny.</p> | |
| Utajenie randomizacji | niskie | Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub interaktywnego systemu internetowego. | |
| Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | wysokie | Brak zaślepienia. | |
| Zaślepienie oceny wyników | OS | niskie | Wynik w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia. |
| | IDFS, DRFS, DFS | niejasne | Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny nawrotu dokonywano zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami diagnostyki onkologicznej, z udziałem badań obrazowych. |
| | Jakość życia | wysokie | Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentkę. |

| Element oceny | | Ryzyko błędu systematycznego | Uzasadnienie |
|--------------------------------|-----|------------------------------|---|
| | AEs | niejasne | 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. 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. |
| Kompletność danych | | niskie | Opisano przepływ pacjentów, analizy zostały przeprowadzone w populacji ITT, co zmniejszyło ryzyko niekompletności wyników. Odsetek chorych utraconych z obserwacji był bardzo niski (ok. 1-1,6% w obu grupach). |
| Selektywna prezentacja wyników | | niskie | Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii. |
| Inne czynniki | | niskie | Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego. |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 28-29.

Ograniczenia jakości badania KATHERINE według Wnioskodawcy:

- W badaniu nie zastosowano zaślepienia ani wobec pacjentów, ani wobec personelu medycznego, co mogło wpłynąć na wyniki przeprowadzonej oceny. Jednakże, w celu minimalizacji ryzyka zakłócenia wyników, badanie zaprojektowano z udziałem niezależnych badaczy oraz przeprowadzono pod przewodnictwem niezależnej komisji monitorującej jego przebieg.
- Potencjalnym ograniczeniem badania była decyzja o użyciu próbek pochodzących z biopsji guza pierwotnego chorych, uzyskanych przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego, w celu centralnego potwierdzenia statusu HER2. W związku z pojawieniem się możliwości utraty statusu HER2+ u pacjentek leczonych przedoperacyjnie, ocena na podstawie próbek pozyskanych przed leczeniem mogła zawyżyć liczbę chorych spełniających kryteria statusu HER2+, a przy projektowaniu próby autorzy nie zakładali badania aktywności koniugatu trastuzumab emtanzyna w podgrupie uczestniczek z utratą statusu HER2+. Jednakże, planowane są dalsze analizy w celu zdefiniowania wskaźnika utraty statusu HER2+ w próbkach pooperacyjnych i aktywności koniugatu trastuzumab emtanzyna u tych pacjentek (próbki zarówno sprzed terapii neoadiuwantowej, jak i po terapii i zabiegu chirurgicznym są dostępne dla więcej niż 2/3 pacjentek, co umożliwi przeprowadzenie takiej analizy).
- Ograniczeniem badania (dotyczącym w zasadzie każdej próby w zakresie wczesnego raka piersi) jest brak możliwości ostatecznej oceny przeżycia całkowitego w kilkuletnim okresie obserwacji, z uwagi na zbyt małą liczbę uzyskanych zdarzeń (zgonów) – w konsekwencji czego, ocena skuteczności klinicznej leku została oparta głównie na ocenie wskaźnika IDFS; niemniej jednak, podejście to jest bardzo często stosowane w tego typu badaniach z uwagi na zbyt długi okres obserwacji potrzebny na uzyskanie odpowiedniej liczby zgonów wymaganych do wiarygodnej oceny OS. Zgodnie z protokołem badania, ostateczna ocena wpływu T-DM1 na OS zostanie przeprowadzona po wystąpieniu około 367 zgonów w obu grupach badania. W momencie odcięcia danych do ostatecznej analizy IDFS odnotowano wystąpienie jedynie 98 zgonów – niemniej już w tym momencie widoczny był trend w kierunku wyższego OS w grupie T-DM1 (HR = 0,70) i negatywny wpływ ocenianej terapii na całkowite przeżycie w porównaniu do standardowej terapii adiuwantowej (TRAS) można wykluczyć jako mało prawdopodobny. Ponadto samo przeżycie wolne od nawrotu choroby uznawane jest za istotny klinicznie punkt końcowy, odpowiedni w ocenie efektywności klinicznej terapii wczesnych nowotworów, co potwierdza niedawno przeprowadzony przegląd systematyczny z metaanalizą danych, uwzględniający badania prowadzone w populacji wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, leczonej adiuwantowo z wykorzystaniem trastuzumabu (Saad 2019).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Podczas badania, wśród pacjentów wystąpiły znaczne różnice w tolerancji zastosowanego leczenia co może przekładać się na niedoszacowanie kosztów konsekwencji zdrowotnych.
- W badaniu nie podano informacji o występowaniu zdarzeń niepożądanych przekładających się na trwałe konsekwencje zdrowotne u pacjentek, które zakończyły leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna oraz chorych, które musiały zrezygnować z leczenia w czasie trwania badania.
- Ograniczeniem badania przekładającym się na wyniki AE jest brak informacji na temat interwencji jakie podjęto u pacjentek po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza w stopniu nasilenia ≥ 3). Informacje te są niezbędne do szacowania kosztów leczenia działań niepożądanych. Ocena

bezpieczeństwa nie zawiera informacji o leczeniu AEs takich jak między innymi: zapalenie płuc, obniżenie poziomu płytek krwi.

- W badaniu nie podano informacji na temat występowania wznów u pacjentek, które przerwały leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna. Jak wynika z przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa, przyjmowanie leku Kadcyla wiąże się z występowaniem licznych zdarzeń niepożądanych, co z kolei przekłada się na osłabienie organizmu chorego, w związku z czym pacjentki, które musiały przerwać leczenie T-DM1 mogą być narażone na zwiększone występowanie nawrotów i ograniczenie możliwości stosowania leków w drugiej linii leczenia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją (*KATHERINE*), pozwalające porównać bezpośrednio efektywność kliniczną koniugatu trastuzumab emtanzyna z trastuzumabem w ramach terapii adiuwantowej; badanie to było próbą bez zaślepienia, jednakże zostało zaprojektowane poprawnie pod względem statystycznym oraz obejmowało dużą próbę – łącznie 1486 pacjentek.
- Nie zidentyfikowano badań dotyczących stosowania terapii w praktyce klinicznej, przez co nie była możliwa ocena efektywności praktycznej koniugatu trastuzumab emtanzyna w docelowej populacji, należy zaznaczyć jednak, że pozytywna decyzja Komisji Europejskiej dotycząca rejestracji leku w tym wskazaniu została wydana w drugiej połowie grudnia 2019 roku. Warto także zwrócić uwagę na fakt, że ogólnie bezpieczeństwo leku jest dobrze udokumentowane, z uwagi na prowadzone już wcześniej badania dotyczące oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna w populacji z zaawansowaną postacią raka piersi oraz stosowanie tego leku w terapii zaawansowanego raka piersi w praktyce klinicznej (poza Polską) już od 2013 roku.
- Nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych spełniających wymagane kryteria, co uniemożliwiło weryfikację przyjętej strategii wyszukiwania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak uwag.

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 z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna – T-DM1 (Kadcyla) przeprowadzono w porównaniu do stosowania trastuzumabu – TRAS.

Analiza prowadzona była w okresie obserwacji o medianie 41,4 miesiąca w grupie przyjmującej lek Kadcyla oraz 40,9 miesiąca w grupie przyjmującej trastuzumab. Po terapii adiuwantowej i zabiegu chirurgicznym nie wymagano obowiązkowej diagnostyki obrazowej w kierunku choroby przerzutowej. Nawrót choroby oceniano początkowo co 3 miesiące (od randomizacji do 2 lat), następnie co pół roku (do 5 lat) i co roku (do 10 lat). W związku z nadal trwającym okresem obserwacji – do kwietnia 2023 r. – ocena kliniczna nawrotu choroby jest wciąż prowadzona.

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej

W trakcie obserwacji badanych grup u 91 pacjentek przyjmujących T-DM1 oraz u 165 pacjentek przyjmujących trastuzumab odnotowano zdarzenia definiujące chorobę inwazyjną. Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej było niższe o 10 punktów procentowych w grupie przyjmującej TDM-1 (12,2%) niż w grupie przyjmującej TRAS (22,2%) (Tabela 26). Różnica ta była IS: HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,64), $p < 0,001$. Natomiast trzyletnie IDFS w grupie T-DM1 wyniosło 88,3% oraz 77,0% w grupie TRAS.

Tabela 26. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej w grupach pacjentek przyjmujących lek Kadcyla oraz trastuzumab, badanie KATHERINE

| Grupa badana (N) | Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie definiujące chorobę inwazyjną [n(%)] | 3-letnie IDFS [% (95% CI)] | HR (95%CI); p |
|------------------|--|----------------------------|-----------------------------------|
| T-DM1 (N=743) | n=91 (12,2%) | 88,3% (b.d.) | HR = 0,50 (0,39; 0,64), p < 0,001 |
| TRAS (N=743) | n=165 (22,2%) | 77,0% (b.d.) | |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 43.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami definiującymi chorobę inwazyjną, dla których różnice w wynikach osiągnęły IS, były:

- odległe nawroty choroby: 10,5% – T-DM1 oraz 15,9% – TRAS: RR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,86); p = 0,0024;
- nawroty lokoregionalne :1,1% – T-DM1 oraz 4,6% – TRAS: RR = 0,24 (95% CI: 0,11; 0,50); p = 0,0002.

Jeśli chodzi o przerzuty do OUN – ryzyko nie różniło się między grupami. Pozostałe zdarzenia wymienione w poniższej tabeli (Tabela 27) wystąpiły u <1,5% chorych, a różnice między badanymi grupami nie osiągnęły IS.

Tabela 27. Miejsce pierwszego zdarzenia definiującego chorobę inwazyjną w grupach pacjentek przyjmujących lek Kadcyla oraz trastuzumab, badanie KATHERINE

| Umiejscowienie zdarzenia | | Liczba zdarzeń w grupie T-DM1 [n (%)] | Liczba zdarzeń w grupie TRAS [n (%)] | RR (95%CI); p | RD (95%CI); p |
|---|------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| Nawrót odległy | Ogółem | 78 (10,5%) | 118 (15,9%) | RR = 0,66 (0,51; 0,86); p = 0,0024 | -0,05 (-0,09; -0,02); NNT = 19 (12; 52); p = 0,0021 |
| | Przerzuty do OUN | 44 (5,9%) | 32 (4,3%) | RR = 1,38 (0,88; 2,14); p = 0,1597 | 0,02 (-0,01; 0,04); p = 0,1573 |
| Nawrót lokoregionalny | | 8 (1,1%) | 34 (4,6%) | RR = 0,24 (0,11; 0,50); p = 0,0002 | -0,03 (-0,05; -0,02); NNT = 29 (20; 55); p < 0,0001 |
| Rak piersi po przeciwnej stronie ciała | | 3 (0,4%) | 10 (1,3%) | RR = 0,30 (0,08; 1,09); p = 0,0666 | -0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,0509 |
| Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu | | 2 (0,3%) | 3 (0,4%) | RR = 0,67 (0,11; 3,98); p = 0,6564 | 0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6542 |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 44.

W badaniu KATHERINE przeprowadzono także analizy dla IDFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych. Rezultaty zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 28), dodając także dane z doniesienia *Mano 2019*.

IS różnice wyników osiągniętych w podgrupach zostały pogrubione w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, analiza w podgrupach, badanie KATHERINE

| Oceniana grupa | T-DM1 | | TRAS | | HR (95% CI) |
|--|-----------------|------------------------------------|------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | n/N (%) | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%) | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | |
| Wszyscy pacjenci | 91/743 (12,2%) | 88,3% (bd.) | 165/743 (22,2%) | 77,0% (bd.) | 0,50 (0,39; 0,64) |
| Wiek | | | | | |
| <40 lat | 20/143 (14,0%*) | 86,5% (bd.) | 37/153 (24,2%*) | 74,9% (bd.) | 0,50 (0,29; 0,86) |
| 40-64 lat | 64/542 (11,8%*) | 88,8% (bd.) | 113/522 (21,6%*) | 77,1% (bd.) | 0,49 (0,36; 0,67) |
| ≥65 lat | 7/58 (12,1%*) | 87,4% (bd.) | 15/68 (22,1%*) | 81,1% (bd.) | 0,55 (0,22; 1,34) |
| Wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu +/- dodatkowe czynniki ryzyka | | | | | |
| Nieoperacyjny rak piersi | 42/185 (22,7%*) | 76,0% (70,0%; 82,4% [^]) | 70/190 (36,8%*) | 60,2% (52,7%; 67,8% [^]) | 0,54 (0,37; 0,80) |
| Operacyjny rak piersi | 49/558 (8,8%*) | 92,3% (bd.) | 95/553 (17,2%*) | 82,8% (bd.) | 0,47 (0,33; 0,66) |

| Oceniana grupa | T-DM1 | | TRAS | | HR (95% CI) |
|---|-----------------|---------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------|
| | n/N (%) | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%) | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | |
| Wszyscy pacjenci | 91/743 (12,2%) | 88,3% (bd.) | 165/743 (22,2%) | 77,0% (bd.) | 0,50 (0,39; 0,64) |
| Operacyjny rak piersi ypN+ HR-^ | 14/58 (24,1%) | 76,0% (64,5%; 87,5%) | 15/52 (28,8%) | 69,5% (56,1%; 82,9%) | 0,72 (0,35; 1,50) |
| Operacyjny rak piersi ypN+ HR+^ | 19/168 (11,3%) | 91,4% (86,6%; 96,2%) | 37/167 (22,2%) | 77,2% (70,2%; 84,1%) | 0,43 (0,25; 0,75) |
| Operacyjny rak piersi ypN0 HR-^ | 7/69 (10,1%) | 91,1% (84,3%; 97,9%) | 14/68 (20,6%) | 77,2% (66,5%; 87,9%) | 0,43 (0,17; 1,06) |
| Stan receptorów hormonalnych | | | | | |
| Ujemny (ER- i PR- lub nieznany) | 38/209 (18,2%*) | 82,1% (bd.) | 61/203 (30,0%*) | 66,6% (bd.) | 0,50 (0,33; 0,74) |
| Dodatni (ER+, PR+ lub oba) | 53/534 (9,9%*) | 90,7% (bd.) | 104/540 (19,3%*) | 80,7% (bd.) | 0,48 (0,35; 0,67) |
| Terapia neoadiuwantowa anty-HER2 | | | | | |
| Trastuzumab | 78/600 (13,0%*) | 87,7% (bd.) | 141/596 (23,7%*) | 75,9% (bd.) | 0,49 (0,37; 0,65) |
| Trastuzumab + dodatkowy lek anty-HER2 | 13/143 (9,1%*) | 90,9% (bd.) | 24/147 (16,3%*) | 81,8% (bd.) | 0,54 (0,27; 1,06) |
| Ocena patologiczna węzłów chłonnych po terapii neoadiuwantowej | | | | | |
| Zajęte | 62/343 (18,1%*) | 83,0% (bd.) | 103/346 (29,8%*) | 67,7% (bd.) | 0,52 (0,38; 0,71) |
| Niezajęte lub brak oceny | 29/400 (7,3%*) | 92,8% (bd.) | 62/397 (15,6%*) | 84,6% (bd.) | 0,44 (0,28; 0,68) |
| Status guza pierwotnego w momencie zabiegu chirurgicznego | | | | | |
| ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis | 40/331 (12,1%*) | 88,3% (bd.) | 52/306 (17,0%*) | 83,6% (bd.) | 0,66 (0,44; 1,00) |
| ypT1, ypT1c | 14/175 (8,0%*) | 91,9% (bd.) | 42/184 (22,8%*) | 75,9% (bd.) | 0,34 (0,19; 0,62) |
| ypT2 | 25/174 (14,4%*) | 88,3% (bd.) | 44/185 (23,8%*) | 74,3% (bd.) | 0,50 (0,31; 0,82) |
| ypT3 | 9/51 (17,6%*) | 79,8% (bd.) | 21/57 (36,8%*) | 61,1% (bd.) | 0,40 (0,18; 0,88) |
| ypT4 | 3/12 (25,0%*) | 70,0% (bd.) | 6/11 (54,5%*) | 30,0% (bd.) | 0,29 (0,07; 1,17) |
| Stan regionalnych węzłów chłonnych w momencie zabiegu | | | | | |
| ypN0 | 28/344 (8,1%*) | 91,9% (bd.) | 56/335 (16,7%*) | 83,9% (bd.) | 0,46 (0,30; 0,73) |
| ypN1 | 29/220 (13,2%*) | 88,9% (bd.) | 50/213 (23,5%*) | 75,8% (bd.) | 0,49 (0,31; 0,78) |
| ypN2 | 16/86 (18,6%*) | 81,1% (bd.) | 38/103 (36,9%*) | 58,2% (bd.) | 0,43 (0,24; 0,77) |
| ypN3 | 17/37 (45,9%*) | 52,0% (bd.) | 15/30 (50,0%*) | 40,6% (bd.) | 0,71 (0,35; 1,42) |
| ypNX | 1/56 (1,8%*) | 98,1% (bd.) | 6/62 (9,7%*) | 88,7% (bd.) | 0,17 (0,02; 1,38) |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ Dane z doniesienia konferencyjnego *Mano 2019*.

Źródło: *Analiza Kliniczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 45-47.

Zbliżone i istotne statystycznie różnice odnotowano w 2 podgrupach:

- pacjenci wyróżnieni pod względem stanu receptorów hormonalnych:
 - HR = 0,50 (95% CI: 0,33; 0,74) u chorych z HR+;
 - HR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,67) u chorych z HR-;
- pacjenci wyróżnieni pod względem stanu zajęcia węzłów chłonnych po terapii neoadiuwantowej:
 - HR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,71) u chorych z zajętymi węzłami chłonnymi;
 - HR = 0,44 (95% CI: 0,28; 0,68) u chorych bez zajętych węzłów chłonnych.

Ponadto, IS były różnice wyników w 3 grupach badanych wyróżnionych pod względem stanu regionalnych węzłów chłonnych w momencie zabiegu: ypN0, ypN1 oraz ypN2; w 3 grupach badanych wyróżnionych pod względem statusu guza pierwotnego w momencie zabiegu chirurgicznego: ypT1 i ypT1c, ypT2 oraz ypT3; w grupie pacjentek, które otrzymywały trastuzumab bez dodatkowego leku anty-HER2 w ramach terapii neoadiuwantowej; w 3 grupach pacjentek wyróżnionych pod względem wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu: chorzy z nieoperacyjnym rakiem piersi, chorzy z operacyjnym rakiem piersi oraz chorzy z operacyjnym rakiem piersi

ypN+ HR+; a także w 2 grupach pacjentek wyróżnionych pod względem wieku: chorzy w wieku <40 lat oraz chorzy w wieku 40-64 lat.

Dodatkowo, przedstawiono analizy w podgrupach zamieszczonych uzupełniająco w suplemencie do publikacji von Minckwitz 2019. Wyniki zaprezentowano poniżej (Tabela 29).

Tabela 29. Dodatkowa analiza przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w podgrupach, badanie KATHERINE

| Oceniana grupa | T-DM1 | | TRAS | | HR (95% CI) |
|--|----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|
| | n/N (%*) | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%*) | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | |
| Rasa | | | | | |
| Biała | 62/551 (11,3%) | 88,8% (bd.) | 107/531 (20,2%) | 79,1% (bd.) | 0,51 (0,37; 0,69) |
| Czarna lub Afroamerykanie | 1/21 (4,8%) | 94,7% (bd.) | 6/19 (31,6%) | 66,0% (bd.) | 0,13 (0,02; 1,10) |
| Azjatycka | 13/65 (20,0%) | 82,5% (bd.) | 18/64 (28,1%) | 71,9% (bd.) | 0,65 (0,32; 1,32) |
| Indianie Amerykańscy lub rdzenna ludność Alaski | 7/36 (19,4%) | 81,8% (bd.) | 20/50 (40,0%) | 60,3% (bd.) | 0,44 (0,18; 1,03) |
| Rdzenna ludność Hawajów lub pozostałych wysp Pacyfiku | bd. | bd. | 0/1 (0,0%) | 100,0% (bd.) | NE (NE; NE) |
| Mieszana | 0/1 (0,0%) | 100,0% (bd.) | 0/1 (0,0%) | 100,0% (bd.) | NE (NE; NE) |
| Nieznana | 8/69 (11,6%) | 90,7% (bd.) | 14/77 (18,2%) | 80,3% (bd.) | 0,58 (0,24; 1,38) |
| Region | | | | | |
| Ameryka Północna | 14/170 (8,2%) | 93,4% (bd.) | 29/164 (17,7%) | 79,7% (bd.) | 0,40 (0,21; 0,76) |
| Europa Zachodnia | 48/403 (11,9%) | 83,8% (bd.) | 74/403 (18,4%) | 64,6% (bd.) | 0,61 (0,43; 0,88) |
| Reszta świata | 29/170 (17,1%) | 88,1% (bd.) | 62/176 (35,2%) | 81,5% (bd.) | 0,41 (0,27; 0,64) |
| Status guza pierwotnego (ocena kliniczna przy rozpoznaniu) | | | | | |
| cT1 [^] | 6/99 (6,1%) | 94,8% (bd.) | 13/81 (16,0%) | 83,4% (bd.) | 0,33 (0,13; 0,88) |
| cT2 | 36/365 (9,9%) | 90,4% (bd.) | 70/389 (18,0%) | 82,0% (bd.) | 0,52 (0,35; 0,78) |
| cT3 | 21/177 (11,9%) | 89,8% (bd.) | 49/185 (26,5%) | 71,0% (bd.) | 0,38 (0,23; 0,63) |
| cT4, cT4a, cT4b, cT4c | 19/59 (32,2%) | 65,8% (bd.) | 20/54 (37,0%) | 57,2% (bd.) | 0,74 (0,39; 1,38) |
| cT4d | 9/43 (20,9%) | 78,6% (bd.) | 13/34 (38,2%) | 65,3% (bd.) | 0,50 (0,21; 1,17) |
| Stan regionalnych węzłów chłonnych (ocena kliniczna przy rozpoznaniu) | | | | | |
| cN0 [^] | 12/237 (5,1%) | 95,9% (bd.) | 36/239 (15,1%) | 85,2% (bd.) | 0,32 (0,17; 0,61) |
| cN1 | 53/385 (13,8%) | 87,2% (bd.) | 79/370 (21,4%) | 78,2% (bd.) | 0,58 (0,41; 0,82) |
| cN2 | 13/75 (17,3%) | 81,0% (bd.) | 35/99 (35,4%) | 61,6% (bd.) | 0,42 (0,22; 0,80) |
| cN3 | 13/43 (30,2%) | 68,1% (bd.) | 14/33 (42,4%) | 48,0% (bd.) | 0,64 (0,30; 1,35) |
| cNX | 0/3 (0,0%) | 100,0% (bd.) | 1/2 (0,5%) | 100,0% (bd.) | <0,01 (0,00; NE) |
| Typ zabiegu chirurgicznego | | | | | |
| Zabieg oszczędzający pierś | 20/295 (6,8%) | 93,2% (bd.) | 47/298 (15,8%) | 85,1% (bd.) | 0,41 (0,24; 0,68) |
| Amputacja piersi | 71/448 (15,8%) | 85,0% (bd.) | 118/445 (26,5%) | 71,5% (bd.) | 0,53 (0,39; 0,71) |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym Mano 2019 podano, że w podgrupie pacjentek w stadium zaawansowania cT1cN0 6 zdarzeń IDFS wystąpiło tyko w grupie TRAS.

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 50-51.

Wyniki wskazały na zmniejszenie ryzyka IDFS w grupie T-DM1 w porównaniu do chorych w grupie TRAS. Brak IS różnic został odnotowany we wszystkich wymienionych rasach poza białą oraz dla statusu cT4, cT4a, cT4b, cT4c i cT4d guza pierwotnego (w ramach oceny przy rozpoznaniu) i statusu cN3, cNX regionalnych węzłów chłonnych.

W celu pogłębienia analiz w podgrupach, wykonano dodatkową analizę eksploracyjną przeprowadzoną wśród pacjentek z obecną chorobą resztkową bez zajęcia węzłów chłonnych oraz analizę dotyczącą ryzyka wystąpienia IDFS w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju zastosowanej terapii anty-HER2 i obecności lub braku antracyklin w ramach leczenia neoadiuwantowego.

Wyniki przedstawione przez autorów prezentuje poniższa tabela (Tabela 30).

Tabela 30. Ocena ryzyka wystąpienia IDFS w podgrupach wyróżnionych ze względu na schemat leczenia anty-HER2 oraz obecność lub brak antracyklin w ramach terapii neoadiuwantowej, a także ze względu na rozległość choroby resztkowej, badanie KATHERINE

| Oceniana grupa | T-DM1 | | TRAS | | HR (95% CI) |
|---|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------|
| | n/N (%*) | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%*) | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | |
| Dodatkowa podgrupa wyróżniona względem rozległości choroby resztkowej (analiza eksploracyjna) | | | | | |
| Pacjentki z chorobą resztkową ≤1 cm w tkance piersi, bez zajętych węzłów chłonnych | 17/170* (10,0%) | b.d. | 25/161* (15,5%) | b.d. | 0,60 (0,33; 1,12) |
| Podgrupy wyróżnione ze względu na schemat leczenia anty-HER2 w ramach terapii neoadiuwantowej | | | | | |
| Terapia neoadiuwantowa nie zawierająca pertuzumabu | 78/600 (13,0%) | 87,7% (bd.) | 141/596 (23,7%) | 75,9% (b.d.) | 0,489 (0,371; 0,645) |
| Terapia neoadiuwantowa zawierająca pertuzumab | 12/133 (9,0%) | 91,4% (bd.) | 24/139 (17,3%) | 80,9% (b.d.) | 0,498 (0,249; 0,995) |
| Podgrupy wyróżnione ze względu na obecność lub brak antracyklin w ramach neoadiuwantowej chemioterapii | | | | | |
| Chemioterapia neoadiuwantowa z udziałem antracyklin | b.d. | 87,4% (84,5%; 90,2%) | b.d. | 75,7% (71,9%; 79,5%) | 0,51 (0,38; 0,67) |
| Chemioterapia neoadiuwantowa bez udziału antracyklin | b.d. | 91,7% (87,1%; 96,2%) | b.d. | 81,4% (75,2%; 87,5%) | 0,43 (0,22; 0,82) |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 53–54.

Różnice wyników w grupie pacjentek z chorobą resztkową ≤1 cm w tkance piersi, bez zajętych węzłów chłonnych otrzymujących TDM-1 nie wykazały IS w porównaniu do grupy przyjmującej TRAS: HR = 0,60 (95% CI: 0,33; 1,12).

W obu podgrupach wyróżnionych ze względu na schemat leczenia anty-HER2 w ramach terapii neoadiuwantowej ryzyko wystąpienia zdarzeń IDFS było niższe w grupie TDM-1. Wyniki chorych nie otrzymujących pertuzumabu w ramach leczenia neoadiuwantowego wskazały na wystąpienie zdarzeń IDFS u 13,0% pacjentek w grupie leczonej TDM-1 oraz u 23,7% pacjentek w grupie TRAS. Wynik był IS: HR = 0,489 (95% CI: 0,371; 0,645). Natomiast wśród chorych przyjmujących wcześniej pertuzumab zdarzenia IDFS wystąpiły u 9,0% pacjentek leczonych terapią T-DM1 oraz 17,3% pacjentek leczonych TRAS. Wynik także był IS: HR = 0,43 (95% CI: 0,22; 0,82).

W obu podgrupach wyróżnionych pod względem obecności lub braku antracyklin w ramach chemioterapii neoadiuwantowej, większa liczba badanych przyjmujących TDM-1 osiągnęła 3 letni IDFS w porównaniu do grupy TRAS. W podgrupie wyróżnionej na podstawie otrzymywania chemioterapii neoadiuwantowej z udziałem antracyklin wśród pacjentek przyjmujących TDM-1, 3 letnie IDFS osiągnęło 87,4%, natomiast w grupie TRAS 75,7% pacjentek. Różnice były IS: HR = 0,51 (95% CI 0,38; 0,67). W podgrupie wyróżnionej na podstawie

nieotrzymywania chemioterapii neoadiuwantowej z udziałem antracyklin, wśród przyjmujących TDM- 1, 3 letnie-IDFS osiągnęło 91,7% pacjentek, a w grupie TRAS 81,4% pacjentek. Różnice były IS: HR = 0,43 (95% CI 0,22; 0,82).

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (definicja poszerzone – STEEP)

W grupie przyjmującej T-DM1 u 95 (12,8%) pacjentek odnotowano zdarzenia spełniające kryteria poszerzonej definicji IDFS, natomiast w grupie leczonej TRAS wskazane zdarzenia odnotowano u 167 (22,5%) pacjentek, co przedstawia poniższa tabela (Tabela 31).

Tabela 31. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja) w grupach pacjentek przyjmujących lek Kadcyla oraz trastuzumab, badanie KATHERINE

| Grupa badana (N) | Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie definiujące chorobę inwazyjną wg poszerzonej definicji [n(%)] | 3-letnie IDFS [% (95% CI)] | HR (95%CI) |
|------------------|---|----------------------------|------------------------|
| T-DM1 (N=743) | n=95 (13,2%) | 87,7% (85,2%; 90,2%) | HR = 0,51 (0,40; 0,66) |
| TRAS (N=743) | n=167 (22,5%) | 76,9% (73,7%; 80,1%) | |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 54.

Ryzyko powyższych zdarzeń było niższe o 9,3 punktów procentowych w grupie przyjmującej TDM-1 w porównaniu do grupy otrzymującej TRAS. Różnica ta była IS: HR = 0,51 (95% CI: 0,40; 0,66). Natomiast trzyletnie IDFS było większe o 10,8 punktów procentowych u chorych w grupie przyjmującej TDM-1 w porównaniu do grupy chorych otrzymujących TRAS : 87,7% (85,2%; 90,2%) – T-DM1 vs 76,9% (73,7%; 80,1%) – TRAS.

Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Ryzyko wystąpienia zdarzenia DFS, w tym nieinwazyjnego raka piersi, przedstawia Tabela 32. Wyniki analizy wskazują, iż było ono niższe o 9,7 punktów procentowych u pacjentek w grupie przyjmującej T-DM1 w porównaniu do pacjentek w grupie przyjmującej TRAS – 98 (13,2%) vs 167 (22,5%). Przedstawione wyniki osiągnęły istotność statystyczną: HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,68)

Tabela 32. Przeżycie wolne od choroby w grupach pacjentek przyjmujących lek Kadcyla oraz trastuzumab, badanie KATHERINE

| Grupa badana (N) | Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie IDFS wg poszerzonej definicji, z dodatkowym uwzględnieniem nieinwazyjnego raka piersi [n(%)] | 3-letnie DFS [% (95% CI)] | HR (95%CI) |
|------------------|--|---------------------------|------------------------|
| T-DM1 (N=743) | n=98 (12,8%) | 87,4% (84,9%; 89,9%) | HR = 0,53 (0,41; 0,68) |
| TRAS (N=743) | n=167 (22,5%) | 76,9% (73,6%; 80,1%) | |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 55.

Trzyletnie DFS w grupie leczonej TDM-1 było większe o 10,5 punktów procentowych i wyniosło 87,4% (95% CI: 84,9%; 89,9%), natomiast w grupie pacjentek przyjmujących TRAS – 76,9% (95% CI: 73,6%; 80,1%).

Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS)

Wyniki oceny DRFS podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33. Przeżycie bez wznowy odległej w grupach pacjentek przyjmujących lek Kadcyla oraz trastuzumab, badanie KATHERINE

| Grupa badana (N) | Liczba pacjentek, u których wystąpił nawrót odległy [n(%)] | 3-letnie DRFS [% (95% CI)] | HR (95%CI) |
|------------------|--|----------------------------|------------------------|
| T-DM1 (N=743) | n=78 (10,5%) | 89,7% (87,4%; 92,0%) | HR = 0,60 (0,45; 0,79) |
| TRAS (N=743) | n=121 (16,3%) | 83,0% (80,1%; 85,9%) | |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 55.

Nawrót odległy wystąpił 10,5% pacjentek przyjmujących TDM-1 oraz u 16,3% pacjentek w grupie TRAS. Różnica była IS: HR = 0,60 (95%CI: 0,45; 0,79). Z kolei trzyletnie DRFS wyniosło w grupie T-DM1 89,7% (95% CI: 87,4%; 92,0%), a w grupie TRAS 83,0% (95% CI: 80,1%; 85,9%).

Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z wynikami pierwszej przeprowadzonej analizy *interim* odnotowano łącznie 98 zgonów – 42 (5,7%) w grupie T-DM1 oraz 56 (7,5%) w grupie TRAS (Tabela 34).

Tabela 34. Przeżycie całkowite w grupach pacjentek przyjmujących lek Kadcyla oraz trastuzumab, badanie KATHERINE

| Grupa badana (N) | Liczba pacjentek, u których wystąpił zgon [n(%)] | HR (95%CI); p |
|------------------|--|------------------------------------|
| T-DM1 (N=743) | n=42 (5,7%) | HR = 0,70 (0,47; 1,05), p = 0,0848 |
| TRAS (N=743) | n=56 (7,5%) | |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 56.

Wyniki liczbowo wskazywały na korzyść TDM-1, ale nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,05), p = 0,0848. Wśród zgonów, w 2 (4,8%) przypadkach z grupy otrzymującej TDM-1 oraz w 3 (5,4%) przypadkach z grupy przyjmującej TRAS, nie został odnotowany nawrót choroby inwazyjnej przed ich wystąpieniem.

W dodatkowej analizie z doniesienia konferencyjnego *Untch 2019* (Tabela 35), przedstawiona została ocena przeżycia chorych, u których pierwszym zdarzeniem nawrotu choroby inwazyjnej był nawrót do ośrodkowego układu nerwowego. Zgon po nawrocie w OUN nastąpił u 57,8% pacjentek w grupie TDM-1 i u 52,5% pacjentek w grupie TRAS. Różnice nie były istotne statystycznie HR = 1,07 (95% CI: 0,60; 1,91). Trzyletnie przeżycie wyniosło 24,2% (95% CI: 5,05%; 43,3%) w grupie T-DM1 oraz 25,4% (95% CI: 6,81%; 44,0%) w grupie TRAS.

Tabela 35. Wyniki oceny OS dla pacjentek z nawrotem w OUN jako pierwszym zdarzeniem IDFS, doniesienie konferencyjne *Untch 2019*

| Grupa badana (N) | Liczba pacjentek z nawrotem w OUN (nOUN) | Liczba pacjentek u których wystąpił zgon po nawrocie w OUN [n/nOUN (%)] | 3-letnie OS [% (95% CI)] | HR (95%CI) |
|------------------|--|---|--------------------------|------------------------|
| T-DM1 (N=743) | 45 | n=26/45 (57,8%) | 24,2% (5,05%; 43,3%) | HR = 1,07 (0,60; 1,91) |
| TRAS (N=743) | 40 | n=21/40 (52,5%) | 25,4% (6,81%; 44,0%) | |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 56.

Jakość życia

Do oceny jakości życia wykorzystane zostały 2 narzędzia: kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariusz QLQ-BR23. Jakość życia oceniano wyjściowo w trakcie kontroli. Przez pierwsze 30 dni po zakończeniu terapii ocenę wykonano w 1, 5 i 11 dniu cyklu. Następnie jakość życia oceniana była po 6 oraz 12 miesiącach obserwacji. Analiza uwzględniała tylko uczestniczki, dla których dostępny był wynik oceny wyjściowej oraz minimum 1 oceny w trakcie okresu obserwacji. Spośród 1 486 pacjentek poddanych randomizacji (T-DM1 – 743 osoby; TRAS – 743 osoby), odpowiednio 612 (82%) i 640 (86%) chorych spełniało powyższe kryteria i mogło wziąć udział w ocenie jakości życia. Wyniki przedstawia Tabela 36.

Tabela 36. Ocena ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia danego aspektu jakości życia według kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-BR23 w grupie przyjmującej lek Kadcyla oraz w grupie otrzymującej trastuzumab, badanie KATHERINE

| Oceniany punkt końcowy | Grupa T-DM1 [n/N (%)] | Grupa TRAS [n/N (%)] | RR (95%CI)* | RD (95%CI)* |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--|
| Pełnienie ról społecznych | 300*/612 (49%) | 262*/640 (41%) | RR = 1,20 (1,06; 1,35) p = 0,0042 | RD = 0,08 (0,03; 0,14) NNH = 13 (8; 39) p = 0,0039 |
| Spadek apetytu | 233*/612 (38%) | 179*/640 (28%) | RR = 1,36 (1,16; 1,60) p = 0,0002 | RD = 0,10 (0,05; 0,15) NNH = 10 (7; 21) p = 0,0001 |
| Zaparcia | 288*/612 (47%) | 243*/640 (38%) | RR = 1,24 (1,09; 1,41) p = 0,0012 | RD = 0,09 (0,04; 0,15) NNH = 12 (7; 28) p = 0,0011 |
| Zmęczenie | 404*/612 (66%) | 390*/640 (61%) | RR = 1,08 (1,00; 1,18) p = 0,0624 | RD = 0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0618 |
| Nudności/biegunka | 239*/612 (39%) | 192*/640 (30%) | RR = 1,30 (1,12; 1,52) p = 0,0008 | RD = 0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (7; 27) p = 0,0007 |
| Zdarzenia niepożądane terapii systemowej | 300*/612 (49%) | 230*/640 (36%) | RR = 1,36 (1,20; 1,56) p < 0,0001 | RD = 0,13 (0,08; 0,19) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001 |

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 57.

Nie odnotowano zmian istotnych klinicznie (zmian wyników punktowych kwestionariusza o co najmniej 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej) dla średniej punktacji wykorzystanych w badaniu skal. We wszystkich domenach, poza oceną zmęczenia, odnotowano częstsze klinicznie istotne pogorszenie podczas terapii T-DM1 (ryzyko było wyższe o 20%-36%). Natomiast, w ocenie funkcjonowania, wskazano, iż zmianę istotną klinicznie zaobserwowano u zbliżonego odsetka pacjentek w obu analizowanych grupach. Badacze podkreślili, że ogólny stan zdrowia i funkcjonowania uczestniczek obu grup utrzymywał się na zbliżonym poziomie przez cały okres prowadzenia terapii.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższej tabeli (Tabela 37) zostały przedstawione wyniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), które odnotowano podczas badania KATHERINE.

Tabela 37. AEs, które wystąpiły u pacjentów w grupach przyjmujących lek Kadcyla oraz trastuzumab, badanie KATHERINE

| Rodzaj zdarzenia | Liczba pacjentek w grupie T-DM1, u których wystąpiło zdarzenie (N=740) [n (%)] | Liczba pacjentek w grupie TRAS, u których wystąpiło zdarzenie (N=720) [n (%)] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|-------------------------|---|--|---------------------------------|--|
| AEs ogółem | 731 (98,8%) | 672 (93,3%) | 1,06 (1,04; 1,08) p < 0,0001 | 0,05 (0,03; 0,07) NNH = 19 (14; 29) p < 0,0001 |
| AEs ≥3 stopnia – ogółem | 190 (25,7%) | 111 (15,4%) | 1,67 (1,35; 2,06) p < 0,0001 | 0,10 (0,06; 0,14) NNH = 10 (7; 17) p < 0,0001 |

| | | | | |
|--|-------------|-----------|----------------------------------|--|
| Ciężkie AEs | 94 (12,7%) | 58 (8,1%) | 1,58 (1,16; 2,15) p = 0,0041 | 0,05 (0,02; 0,08) NNH = 22 (13; 66) p = 0,0035 |
| AEs prowadzące do zgonu | 1 (0,1%) | 0 (0%) | 2,92 (0,12; 71,54) p = 0,5116 | 0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4816 |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia | 133 (18,0%) | 15 (2,1%) | 8,63 (5,11; 14,57) p < 0,0001 | 0,16 (0,13; 0,19) NNH = 7 (6; 8) p < 0,0001 |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Źródło: *Analiza Kliniczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 58-64.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie częściej podczas terapii T-DM1, w tej grupie u 98,8% pacjentek odnotowano AEs. Natomiast, w grupie chorych otrzymujących TRAS, AEs odnotowano u 93,3% pacjentek (RR = 1,06 [95% CI: 1,04; 1,08], p < 0,0001).

Podobne, istotnie statystycznie wyniki wskazujące na niekorzyść terapii T-DM1 wykazano w przypadku zdarzeń ciężkich (RR = 1,58 [95% CI: 1,16; 2,15], p = 0,0041). W grupie chorych przyjmujących TDM-1 stwierdzono 94 zdarzenia, a w grupie otrzymującej TRAS – 58 ciężkich AEs.

Podobna sytuacja wystąpiła w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia (RR = 8,63 [95% CI: 5,11; 14,57], p < 0,0001). Ryzyko ich wystąpienia było istotnie wyższe w grupie T-DM1. Badacze podali, iż do najczęstszych przyczyn przerwania terapii TDM-1 należały:

- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi;
- zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej;
- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej;
- obwodowa neuropatia czuciowa oraz
- zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

W grupie pacjentek przyjmujących TRAS wymieniono natomiast zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory serca.

Badanie wskazało również, że ponad 50% (71) pacjentek, które przerwały leczenie TDM-1 z powodu wystąpienia AEs, kontynuowało terapię trastuzumabem.

Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi terapiami w ocenie AEs prowadzących do zgonu (RR = 2,92 [95% CI: 0,12; 71,54], p = 0,5116). Badacze wskazali jednak, że zgon w grupie T-DM1 wystąpił u chorej, która w wyniku upadku w domu doznała krwawienia wewnątrzczaszkowego (jej liczba płytek krwi wynosiła 55 000/ μ l).

W grupie T-DM1 stwierdzono większy odsetek występowania zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u przynajmniej 1% chorych. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było istotnie wyższe w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy TRAS: RR = 1,67 (95% CI: 1,35; 2,06), p < 0,0001. W przypadku poszczególnych AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia istotnie wyższe ryzyko stwierdzono w przypadku:

- zmniejszonej liczby płytek krwi;
- obwodowej neuropatii czuciowej;
- hipokaliemii;
- zmęczenia oraz
- niedokrwistości.

Powyższe dane przedstawia Tabela 38.

Tabela 38. AEs ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u $\geq 1\%$ pacjentów w grupach przyjmujących lek Kadcyla oraz trastuzumab, badanie KATHERINE

| Rodzaj zdarzenia | Liczba pacjentek w grupie T-DM1, u których wystąpiło zdarzenie (N=740) [n (%)] | Liczba pacjentek w grupie TRAS, u których wystąpiło zdarzenie (N=720) [n (%)] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|---|---|--|------------------------------------|---|
| Zmniejszona liczba płytek krwi ¹ | 42** (5,7%) | 2 (0,3%) | 20,43 (4,96; 84,09) p < 0,0001 | 0,05 (0,04; 0,07) NNH = 19 (15; 28) p < 0,0001 |
| Nadciśnienie | 15 (2,0%) | 9 (1,2%) | 1,62 (0,71; 3,68) p = 0,2479 | 0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2413 |
| Uszkodzenie skóry związane z radioterapią | 10 (1,4%) | 7 (1,0%) | 1,39 (0,53; 3,63) p = 0,5016 | 0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4986 |
| Obwodowa neuropatia czuciowa | 10 (1,4%) | 0 (0,0%) | 20,43 (1,20; 348,05) p = 0,0370 | 0,01 (0,00; 0,02) NNH = 74 (45; 209) p = 0,0024 |
| Zmniejszona liczba neutrofilii | 9 (1,2%) | 5 (0,7%) | 1,75 (0,59; 5,20) p = 0,3129 | 0,01 (0,00; 0,02) p = 0,3044 |
| Hipokaliemia | 9 (1,2%) | 1 (0,1%) | 8,76 (1,11; 68,94) p = 0,0393 | 0,01 (0,00; 0,02) NNH = 93 (53; 414) p = 0,0115 |
| Zmęczenie | 8 (1,1%) | 1 (0,1%) | 7,78 (0,98; 62,08) p = 0,0527 | 0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0199 |
| Niedokrwistość | 8 (1,1%) | 1 (0,1%) | 7,78 (0,98; 62,08) p = 0,0527 | 0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0199 |
| Krwotok | 3* (0,4%) | 2* (0,3%) | 1,46 (0,24; 8,71) p = 0,6783 | 0,00 (0,00; 0,01) p = 0,6756 |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

** W publikacji głównej von Minckwitz 2019 i załączniku do niej podano, że zmniejszona liczba płytek krwi w stopniu ≥ 3 wystąpiła u 27 (3,6%) chorych, jednak uznano to za błąd badaczy, gdyż zsumowanie poszczególnych kategorii nasilenia tego zdarzenia niepożądanego z tych tabel wskazuje, że łącznie zmniejszona liczba płytek krwi wystąpiła u 196 pacjentek, natomiast w obu tych tabelach podano, że liczba pacjentek z tym zdarzeniem bez względu na stopień nasilenia wynosi 211 – wynika z tego, że poprawna jest zatem liczba 42 chorych, u których odnotowano zmniejszoną liczbę płytek krwi w stopniu ≥ 3 .

¹ w większości zdarzenia wystąpiły tylko w 3 stopniu nasilenia; tylko w przypadku zmniejszonej liczby płytek krwi u 2,0% chorych z grupy T-DM1 oraz 0,1% pacjentek z grupy TRAS stwierdzono zmniejszenie liczby płytek krwi w stopniu 4.

Źródło: Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 64-65.

W tabeli poniżej (Tabela 39) zostały przedstawione wyniki analizy występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych w ramach grup pacjentów wyróżnionych pod względem rodzaju chemioterapii zastosowanej podczas leczenia neoadiuwantowego.

Tabela 39. Kardiologiczne AEs, podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie KATHERINE (doniesienie Mano 2019)

| Oceniane zdarzenie | T-DM1, n/N (%*) | TRAS, n/N (%*) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|-----------------|----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Terapia neoadiuwantowa z udziałem antracyklin | | | | |
| AEs kardiologiczne ogółem | 16/577 (2,8%) | 23/549 (4,2%) | 0,66 (0,35; 1,24) p = 0,1973 | -0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,1957 |
| Zdarzenia objawowe: NYHA III lub IV i zmniejszenie LVEF ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF <50% | 0/577 (0,0%) | 3/549 (0,5%) | 0,14 (0,01; 2,63) p = 0,1865 | -0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1295 |
| Zdarzenia objawowe: objawowe upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory (LVSD) nie spełniające określonych protokołem zdarzeń kardiologicznych (NYHA II) | 6/577 (1,0%) | 8/549 (1,5%) | 0,71 (0,25; 2,04) p = 0,5296 | 0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5292 |

| Oceniane zdarzenie | T-DM1, n/N (%)* | TRAS, n/N (%)* | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|--------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Zdarzenia bezobjawowe: potwierdzone zmniejszenie LVEF ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF $< 50\%$ | 4/577 (0,7%) | 5/549 (0,9%) | 0,76 (0,21; 2,82) p = 0,6830 | 0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6830 |
| Zdarzenia bezobjawowe: niepotwierdzone zmniejszenie LVEF ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF $< 50\%$ | 6/577 (1,0%) | 8/549 (1,5%) | 0,71 (0,25; 2,04) p = 0,5296 | 0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5292 |
| Terapia neoadiuwantowa bez udziału antracyklin | | | | |
| AEs kardiologiczne ogółem | 3/163 (1,8%) | 4/171 (2,3%) | 0,79 (0,18; 3,46) p = 0,7511 | 0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7497 |
| Zdarzenia objawowe: NYHA III lub IV i zmniejszenie LVEF ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF $< 50\%$ | 1/163 (0,6%) | 0/171 (0,0%) | 3,15 (0,13; 76,68) p = 0,4817 | 0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4700 |
| Zdarzenia objawowe: objawowe upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory (LVSD) nie spełniające określonych protokołem zdarzeń kardiologicznych (NYHA II) | 0/163 (0,0%) | 1/171 (0,6%) | 0,35 (0,01; 8,52) p = 0,5189 | -0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4808 |
| Zdarzenia bezobjawowe: potwierdzone zmniejszenie LVEF ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF $< 50\%$ | 0/163 (0,0%) | 1/171 (0,6%) | 0,35 (0,01; 8,52) p = 0,5189 | -0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4808 |
| Zdarzenia bezobjawowe: niepotwierdzone zmniejszenie LVEF ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF $< 50\%$ | 2/163 (1,2%) | 2/171 (1,2%) | 1,05 (0,15; 7,36) p = 0,9616 | 0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9616 |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Źródło: Analiza Kliniczna. Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu poopercyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 72–73.

Kardiologiczne AEs ogółem odnotowano u 2,8% vs 4,2% pacjentów w podgrupie otrzymującej w ramach terapii neoadiuwantowej antracykliny oraz u 1,8% vs 2,3% chorych z podgrupy nie otrzymującej antracyklin w ramach terapii neoadiuwantowej. W obu przypadkach różnice między grupami nie były istotne statystycznie, podobnie jak dla każdego z porównań przeprowadzonego dla poszczególnych rodzajów kardiologicznych zdarzeń niepożądanych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna oceniono w badaniach klinicznych u 2 611 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u 2 611 pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna, przedstawiono w Tabeli 19. (Tabela 40). 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), 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 40. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniach klinicznych

| Działanie niepożądane | Częstość występowania |
|--|-----------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Zakażenie układu moczowego | Bardzo często |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Małopłytkowość, niedokrwistość | Bardzo często |
| Neutropenia, leukopenia | Często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Nadwrażliwość na produkt leczniczy | Często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Hipokaliemia | Często |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Bezsenność | Bardzo często |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Neuropatia obwodowa, ból głowy | Bardzo często |
| Zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci | Często |
| Zaburzenia oka | |
| Zespół suchego oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie | Często |
| Zaburzenia serca | |
| Dysfunkcja lewej komory | Często |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Krwawienia | Bardzo często |
| Nadciśnienie tętnicze | Często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Krwawienie z nosa, kaszel, duszność | Bardzo często |
| Śródmiąższowe zapalenie płuc (ILD) | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha | Bardzo często |
| Niestrawność, krwawienie dziąseł | Często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Zwiększenie aktywności aminotransferaz | Bardzo często |
| Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi | Często |
| Hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, guzowaty przerost regeneracyjny, nadciśnienie wrotne | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Wysypka, świąd skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka | Często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, bóle mięśni | Bardzo często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Zmęczenie, gorączka, osłabienie | Bardzo często |
| Obrzęki obwodowe, dreszcze | Często |

| Działanie niepożądane | Częstość występowania |
|--|-----------------------|
| Wynacznienie w miejscu iniekcji | Niezbyt często |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | |
| Reakcje związane z wlewem | Często |
| Zapalenie płuc spowodowane radioterapią | Niezbyt często |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: ChPL Kadcyla.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny być czytelnie wpisane (lub określone) w dokumentacji pacjenta. W celu uniknięcia błędów w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), a nie Herceptin (trastuzumab).

Małopłytkowość

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie liczby płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii, zmniejszenia dawki oraz wstrzymania leczenia. W badaniach klinicznych częstość występowania oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przed podaniem każdej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna. Pacjenci z małopłytkowością ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) oraz pacjenci stosujący leczenie przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, heparynę, heparyny drobnocząsteczkowe) powinni być ściśle monitorowani podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna. Nie badano koniugatu trastuzumab emtanzyna u pacjentów z liczbą płytek krwi $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ przed rozpoczęciem terapii. W przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do poziomu odpowiadającego małopłytkowości stopnia 3. lub większego ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) nie należy stosować koniugatu trastuzumab emtanzyna do momentu powrotu liczby płytek krwi do stopnia 1. ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$).

Krwotok

W związku z leczeniem koniugatem trastuzumab emtanzyna zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Niektóre z tych zdarzeń związanych z krwawieniem zakończyły się zgonem. W niektórych spośród obserwowanych przypadków u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni również leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Stosując te leki, należy zachować ostrożność i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych.

Hepatotoksyczność

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna wystąpiła hepatotoksyczność, przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1.–4.). Zwiększenie aktywności aminotransferaz było zasadniczo przemijające, osiągając największe nasilenie w 8. dobie po podaniu produktu leczniczego, a następnie obserwowano zmniejszenie do stopnia 1. lub ustąpienie tego efektu przed następnym cyklem. Stwierdzono również skumulowany wpływ na aminotransferazy (odsetek pacjentów z nieprawidłowościami dotyczącymi AIAT/AspAT w stopniu 1.–2. wzrastał w kolejnych cyklach).

W większości przypadków u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna następowała poprawa w postaci zmniejszenia efektu do stopnia 1. lub powrotu do wartości prawidłowych.

U pacjentów poddanych terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna obserwowano ciężkie zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, w tym guzkowy przerost regeneracyjny (NRH) wątroby albo przypadki zgonów z powodu polekowego uszkodzenia wątroby. Wpływ na wystąpienie tych powikłań mogły mieć również choroby współistniejące i (lub) jednocześnie stosowane leki o znanym potencjale hepatotoksycznym.

Czynność wątroby należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem kolejnych dawek. Pacjenci z podwyższoną aktywnością AIAT (np. w związku z przerzutami do wątroby) przed rozpoczęciem leczenia mogą być predysponowani do uszkodzenia wątroby i większego ryzyka wystąpienia toksyczności wątrobowej w stopniu 3.–5. lub wystąpienia podwyższonych wyników prób wątrobowych.

Przypadki guzkowego przerostu regeneracyjnego (NRH) wątroby rozpoznano, pobierając próbki biopsyjne wątroby u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna. Guzkowy przerost regeneracyjny (NRH) jest rzadką chorobą wątroby charakteryzującą się rozległą, łagodną transformacją miększu wątroby w małe guzki regeneracyjne; NRH może prowadzić do nadciśnienia wrotnego bez marskości. Rozpoznanie NRH można potwierdzić wyłącznie za pomocą badania histopatologicznego. Wystąpienie NRH należy wziąć pod uwagę u wszystkich chorych z klinicznymi objawami nadciśnienia wrotnego i (lub) obrazem podobnym do marskości wątroby widocznym w tomografii komputerowej (TK) wątroby, ale z prawidłową aktywnością aminotransferaz i bez innych cech marskości wątroby. W przypadku rozpoznania NRH należy przerwać terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Koniugatu trastuzumab emtanzyna nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy $> 2,5 \times$ GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku aktywności aminotransferaz w surowicy $> 3 \times$ GGN oraz jednocześnie stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN należy zakończyć terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy zachować ostrożność.

Neurotoksyczność

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna wystąpiły przypadki neuropatii obwodowej, głównie stopnia 1. i w większości czuciowej. Pacjentów z MBC z neuropatią obwodową stopnia ≥ 3 . oraz pacjentów z EBC z neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 . przed rozpoczęciem leczenia wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna u chorych z neuropatią obwodową stopnia 3. lub 4. należy tymczasowo przerwać do momentu ustąpienia objawów bądź zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 2 . Chorych należy regularnie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i (lub) podmiotowych objawów neurotoksyczności.

Zaburzenia czynności lewej komory

U pacjentów poddanych terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory. U chorych leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $< 40\%$ i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca (CHF). Do ogólnych czynników ryzyka powikłań kardiologicznych, w tym czynników poznanych w badaniach klinicznych z trastuzumabem stosowanym w ramach leczenia uzupełniającego, należą: starszy wiek (> 50 lat), początkowa niska wartość LVEF ($< 55\%$), niska wartość LVEF przed terapią paklitaksem lub po stosowaniu paklitakselu w leczeniu uzupełniającym, wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, wcześniejsza terapia antracyklinami oraz wysoki wskaźnik BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Należy wykonywać standardowe badania oceniające czynność serca (echokardiogram lub wielobramkową angiografię radioizotopową, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (np. co trzy miesiące) w trakcie terapii. W większości badań klinicznych pacjenci charakteryzowali się wartością LVEF na wizycie początkowej wynoszącą $\geq 50\%$. Z udziału w badaniach wykluczono chorych z zastoinową niewydolnością serca, ciężkimi, wymagającymi leczenia zaburzeniami rytmu serca, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną dusznicą bolesną w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją lub z dusznością spoczynkową spowodowaną zaawansowaną chorobą nowotworową. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory serca należy odroczyć podanie kolejnej dawki lub zakończyć terapię.

Toksyczność płucna

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), w tym zapalenia płuc; niektóre z nich prowadziły do ostrej niewydolności oddechowej lub zakończyły się zgonem. Objawy obejmowały duszność, kaszel, zmęczenie i nacieki zapalne w płucach.

Zaleca się zakończenie leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub śródmiąższowe zapalenie płuc, z wyjątkiem zapalenia płuc po radioterapii w leczeniu adiuwantowym, kiedy to leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna należy definitywnie zakończyć w przypadku zdarzenia stopnia ≥ 3 . lub zdarzenia stopnia 2. niereagującego na standardowe leczenie.

U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej, chorobami towarzyszącymi i u pacjentów otrzymujących jednocześnie radioterapię płuc może występować zwiększone ryzyko powikłań płucnych.

Reakcje związane z wlewem

Nie badano wpływu terapii koniugatu trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem (IRR); nie zaleca się terapii tym produktem

lecniczym w tej grupie pacjentów. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji związanych z wlewem, zwłaszcza podczas pierwszego podania. Obserwowano reakcje związane z wlewem (w wyniku uwolnienia cytokin) charakteryzujące się wystąpieniem jednego lub więcej z podanych objawów: zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, duszność, niskie ciśnienie tętnicze, świszczący oddech, skurcz oskrzeli i tachykardia. Zazwyczaj nasilenie tych objawów nie było duże. U większości pacjentów objawy te ustępowały w ciągu kilku godzin lub jednego dnia po przerwaniu wlewu. Terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją zagrażających życiu.

Reakcje nadwrażliwości

Nie badano wpływu terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości; nie zaleca się stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna u tych chorych. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nadwrażliwości/reakcji alergicznych, których objawy mogą być takie same jak w przypadku reakcji związanej z wlewem. W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne. Leki stosowane w przypadku takich reakcji, a także sprzęt ratowniczy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Jeśli wystąpi nadwrażliwość (z nasileniem reakcji podczas kolejnych wlewów), należy zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Zawartość sodu w substancjach pomocniczych

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kadcyla przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA).

Wyszukiwanie na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie przyniosło efektów. Nie odnaleziono żadnych informacji o bezpieczeństwie stosowania leku Kadcyla.

Na portalu Europejskiej Agencji Leków odnaleziono informacje o najczęstszych zdarzeniach niepożądanych, jakie występują po podaniu leku Kadcyla. U ponad 25% chorych przyjmujących wskazany produkt leczniczy wystąpiły nudności, zmęczenie oraz ból głowy. Natomiast, zdarzenia ciężkie obejmowały: krwawienia, gorączkę, duszności, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość, bóle brzucha, a także wymioty.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument pod nazwą „Highlights Of Prescribing Information”. Dokument ten podaje, że

- u pacjentów leczonych lekiem Kadcyla wystąpiła hepatotoksyczność, niewydolność wątroby oraz zgony;
- zalecona została konieczność monitorowania czynności wątroby jeszcze przed rozpoczęciem terapii oraz przed podaniem każdej dawki produktu;
- produkt leczniczy Kadcyla może prowadzić do zmniejszenia LVEF, przez co doradzono ocenę tego parametru również przed rozpoczęciem leczenia;
- w przypadku zmniejszenia LVEF, wystąpienia hepatotoksyczności oraz niewydolności wątroby zalecana jest modyfikacja dawki leku, czasowe przerwanie jego podawania lub całkowite zaprzestanie terapii;
- istnieje możliwość uszkodzenia zarodka i płodu, przez co zalecane jest poinformowanie pacjenta o konieczności stosowania antykoncepcji;
- chorzy z rozpoznaniem śródmiąższowej choroby płuc lub z zapaleniem płuc, a także chorzy z popromiennym zapaleniem płuc, które występuje w 2. lub 3. Stopniu oraz nie odpowiada na leczenie, powinni trwale odstawić lek Kadcyla;
- w przypadku reakcji związanych z infuzją oraz nadwrażliwości zalecane jest spowolnienie infuzji lub jej przerwanie oraz zastosowanie odpowiedniej terapii;
- w przypadku reakcji związanej z infuzją zagrażającej życiu konieczne jest trwałe odstawienie leku Kadcyla;

- w przypadku pacjentów bez zidentyfikowanych czynników ryzyka, z małopłytkowością oraz leczonych przeciwzakrzepowo i przeciwplatekownie zalecana jest ostrożność i dodatkowe monitorowanie stanu zdrowia;
- zalecane jest monitorowanie liczby płytek krwi przed każdą dawką leku Kadcyla;
- w przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej w stopniu 3. lub 4. wskazane jest tymczasowe przerwanie podawania produktu Kadcyla;
- podczas stosowania produktu leczniczego Kadcyla, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ponad 25% pacjentek) były: zmęczenie, nudności, zwiększona aktywność aminotransferaz, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwawienia, małopłytkowość, bóle głowy, neuropatia obwodowa oraz bóle stawów.

Ponadto, Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w 2 bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: w bazie EudraVigilance prowadzonej przez Europejską Agencję Leków oraz w bazie VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

W bazie EudraVigilance odnaleziono informację na temat 2407 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Do najczęstszych należały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 671; 27,9%);
- zaburzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 494; 20,5%);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 436; 18,1%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 425; 17,7%);
- zaburzenia układu nerwowego (n = 381; 15,8%);
- zaburzenia żołądka i jelit (n = 370; 15,4%);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 337; 14,0%);
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (n = 256; 10,6%).

W bazie VigiAccess™ odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 4053 chorych. Do najczęstszych należały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1441; 35,6%);
- zdarzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 745; 18,4%);
- zaburzenia żołądka i jelit (n = 649; 16,0%);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 634; 15,6%);
- zaburzenia układu nerwowego (n = 633; 15,6%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 619; 15,3%).

Ponadto, w bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) odnaleziono 3559 przypadków AEs, w tym 2973 przypadków zdarzeń ciężkich oraz 559 zgonów. Do najczęstszych należały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1404; 39,4%);
- zaburzenia żołądka i jelit (n = 720; 20,2%);
- zaburzenia układu nerwowego (n = 698; 19,6%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 676; 19,0%);
- zdarzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 673; 18,9%);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 581; 16,3%);
- zarażenia i zakażenia (n = 579; 16,3%).

UWAGI ANALITYKÓW:

Dodatkowo analitycy Agencji zwrócili się do Wnioskodawcy o uzupełnienie analizy bezpieczeństwa o materiały edukacyjne oraz komunikaty ostrzegające skierowane do zawodów medycznych.

W związku z powyższym przeprowadzono kolejne wyszukiwanie na stronach URPL, EMA oraz FDA, w wyniku którego na portalu amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków odnaleziono komunikat z dnia 6 maja 2013 r.. Komunikat ten zawierał ostrzeżenie dla osób pracujących w zawodach medycznych ostrzegający przed pomyleniem preparatu Kadcyla z lekiem Herceptin. Pomylenie może wynikać z podobieństwa pomiędzy stosowanymi nazwami leków: ado-trastuzumab emtansine w przypadku produktu Kadcyla (w niektórych dokumentach opisywane bez przedrostka ado-) i trastuzumab w przypadku produktu Herceptin. Dokument

wskazywał, że od dnia rejestracji leku Kadcyla do momentu publikacji komunikatu nie odnotowano przypadków podania błędnego leku. Autorzy dokumentu rekomendują stosowanie w praktyce klinicznej nazwy handlowej Kadcyla wraz z pełną powszechnie stosowaną nazwą leku.

Zbliżoną informację, dotyczącą pomyłki przy podaniu podobnie brzmiących substancji odnaleziono także w podsumowaniu EPAR omawiającym produkt Kadcyla. Wskazano tam, że w celu uniknięcia błędów w leczeniu, Podmiot Odpowiedzialny dostarczy materiały edukacyjne pracownikom ochrony zdrowia.

W kolejnym komunikacie zaznaczono, że w materiałach edukacyjnych nastąpiła zamiana zdjęcia produktu Herceptin. Natomiast, na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono prezentację Committee for Medicinal Products for Human Use zawierającą materiał edukacyjny o minimalizacji ryzyka pomylenia leków Kadcyla i Herceptin. Zalecano tam każdorazowe sprawdzenie oznaczenia leku.

4.3. Komentarz Agencji

Analizę wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna (T-DM1) przeprowadzono w porównaniu do zastosowania trastuzumabu (TRAS).

Wyniki analizy skuteczności

Ocena przeżycia

Wielkość badanej próby i okres obserwacji nie pozwoliły na jednoznaczne wykazanie różnic w przeżyciu całkowitym, co stanowi cel podejmowanego leczenia. Ich brak może wynikać ze stosunkowo niewielkiej różnicy pomiędzy interwencjami oraz zbyt krótkiego okresu obserwacji. Jednakże ze względu na znacznie częstsze działania niepożądane, w tym występowanie działań, które mogą rozwijać się w czasie (również po zaprzestaniu leczenia, np. zmiany w wątrobie, płucach, sercu), nie można mieć pewności, co do przewagi klinicznej nowej interwencji. Z tego powodu interpretacja wyników w oparciu o zastępcze punkty końcowe wymaga ostrożności.

Ocena wyleczenia

Pozostałe punkty końcowe odnoszą się bezpośrednio do stanu chorych i mogłyby być wskaźnikiem wyleczenia. Jednakże czas obserwacji był zbyt krótki – jako wskaźnik wyleczeń zaproponowano ocenę przeżyć po 5 latach od zakończenia leczenia. W związku z powyższym, brak objawów choroby mógłby zostać uznany za wskaźnik wyleczenia, co z kolei stanowiłoby podstawę do uznania tych punktów końcowych jako istotnych klinicznie.

Ocena jakości życia

We wszystkich domenach dotyczących oceny jakości życia pacjentek, poza oceną zmęczenia, odnotowano istotne statystycznie wyniki wskazujące na pogorszenie jakości życia podczas terapii T-DM1 w stosunku do terapii trastuzumabem.

Zastępcze punkty końcowe

Wykazano IS przewagę T-DM1 nad TRAS w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (HR = 0,50 [95% CI: 0,39; 0,64]);
- ryzyka wystąpienia nawrotów odległych jako pierwszego zdarzenia definiującego chorobę inwazyjną (RR = 0,66 [0,51; 0,86]; p = 0,0024);
- ryzyka wystąpienia nawrotów lokoregionalnych jako pierwszego zdarzenia definiującego chorobę inwazyjną (RR = 0,24 [0,11; 0,50]; p = 0,0002);
- wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wg poszerzonej definicji (HR = 0,51 [95% CI: 0,40; 0,66]);
- wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w podgrupie pacjentów, u których w ramach neoadiuwantowej chemioterapii podawano antracykliny (HR = 0,51 [95% CI 0,38; 0,67]);
- wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w podgrupie chorych leczonych przedoperacyjnie bez udziału antracyklin (HR = 0,43 [95% CI 0,22; 0,82]);
- wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród pacjentek, które otrzymały terapię neoadiuwantową nie zawierającą pertuzumabu (HR = 0,489 [95% CI: 0,371; 0,645]);
- wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w podgrupie pacjentek, które w ramach terapii neoadiuwantowej otrzymały pertuzumab (HR = 0,498 [95% CI: 0,249; 0,995]);
- wydłużenia przeżycia wolnego od choroby (HR = 0,53 [95% CI: 0,41; 0,68]);
- wydłużenia przeżycia wolnego od wznowy odległej (HR = 0,60 [95% CI: 0,45, 0,79]).

Analiza przeprowadzona dla IDFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów, w ramach protokołu rozróżniła tylko podział ze względu na wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu (operacyjny vs nieoperacyjny), stan receptorów hormonalnych ER i PR (dodatni vs ujemny/nieznany), rodzaj terapii neoadiuwantowej anty-HER2 (trastuzumab vs trastuzumab + dodatkowy lek anty-HER2) oraz patologiczną ocenę węzłów chłonnych po przeprowadzonej terapii neoadiuwantowej (zajęte vs niezajęte/brak oceny). Dodatkowe czynniki zostały wyodrębnione w późniejszym czasie.

Inkrementalne korzyści zdrowotne nowego leku są stosunkowo niewielkie, a wartości te wynikają z wysokiej skuteczności komparatora (np. przeżycie wolne od choroby (DFS) 76,9% (73,6%; 80,1%), co oznacza, że około ¾ populacji chorych jest skutecznie leczonych i nie wymaga zastosowania leku o większym potencjale. Osoby te narażone są na bardziej toksyczną terapię. Mogą być one poddawane niepotrzebnemu ryzyku, co w ostatecznym bilansie obniża zakres odnoszonych korzyści. Analiza w podgrupach pacjentów podzielonych pod względem statusu guza pierwotnego w momencie zabiegu chirurgicznego sugeruje, że osoby z chorobą bardziej

zaawansowaną mogą odnosić większe korzyści w porównaniu do osób z mniej zaawansowanym statusem guza. Natomiast, ze względu na przyjęte założenia oraz model badania, różnice te nie były dostatecznie duże aby osiągnąć istotność statystyczną przy obserwowanych wielkościach subpopulacji. Przedstawione wyniki sugerują także, że omawiane subpopulacje mogłyby odnosić więcej korzyści z zastosowania leku o większym potencjale i wyższym ryzyku działań niepożądanych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie T-DM1 vs TRAS

Dodanie T-DM1 do terapii zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki T-DM1 oraz
- zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 .

W przypadku kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, większe ryzyko ich wystąpienia pojawiło się po terapii z trastuzumabem.

W AKL Wnioskodawcy brak jest informacji na temat:

- interwencji, jakie podjęto u pacjentów po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych;
- występowania trwałych konsekwencji zdrowotnych u osób, które zakończyły bądź przerwały leczenie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kadcyli

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były odpowiednio:

- zakażenie układu moczowego;
- małopłytkowość;
- niedokrwistość;
- bezsenność;
- neuropatia obwodowa;
- ból głowy;
- krwawienia;
- krwawienie z nosa;
- kaszel;
- duszność;
- zapalenie jamy ustnej;
- biegunka;
- wymioty;
- nudności;
- zaparcia;
- suchość w jamie ustnej;
- ból brzucha;
- zwiększenie aktywności aminotransferaz;
- bóle mięśniowo-szkieletowe;
- bóle stawów;
- bóle mięśni;
- zmęczenie;
- gorączka oraz
- osłabienie.

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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów koniugatu trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcyla) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z trastuzumabem – obecnie stosowaną i refundowaną interwencją w ww. wskazaniu. Komparator został wybrany zgodnie z polskimi wytycznymi HTA.

Perspektywa

Ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, analizę przeprowadzono tylko z perspektywy płatnika publicznego (PPP) – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (trastuzumab emtanzyna) oraz technologii opcjonalnej (trastuzumab), z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii;
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednej uśrednionej pacjentki, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 51-letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada horyzontowi dożywności, zgodnemu z polskimi wytycznymi HTA.

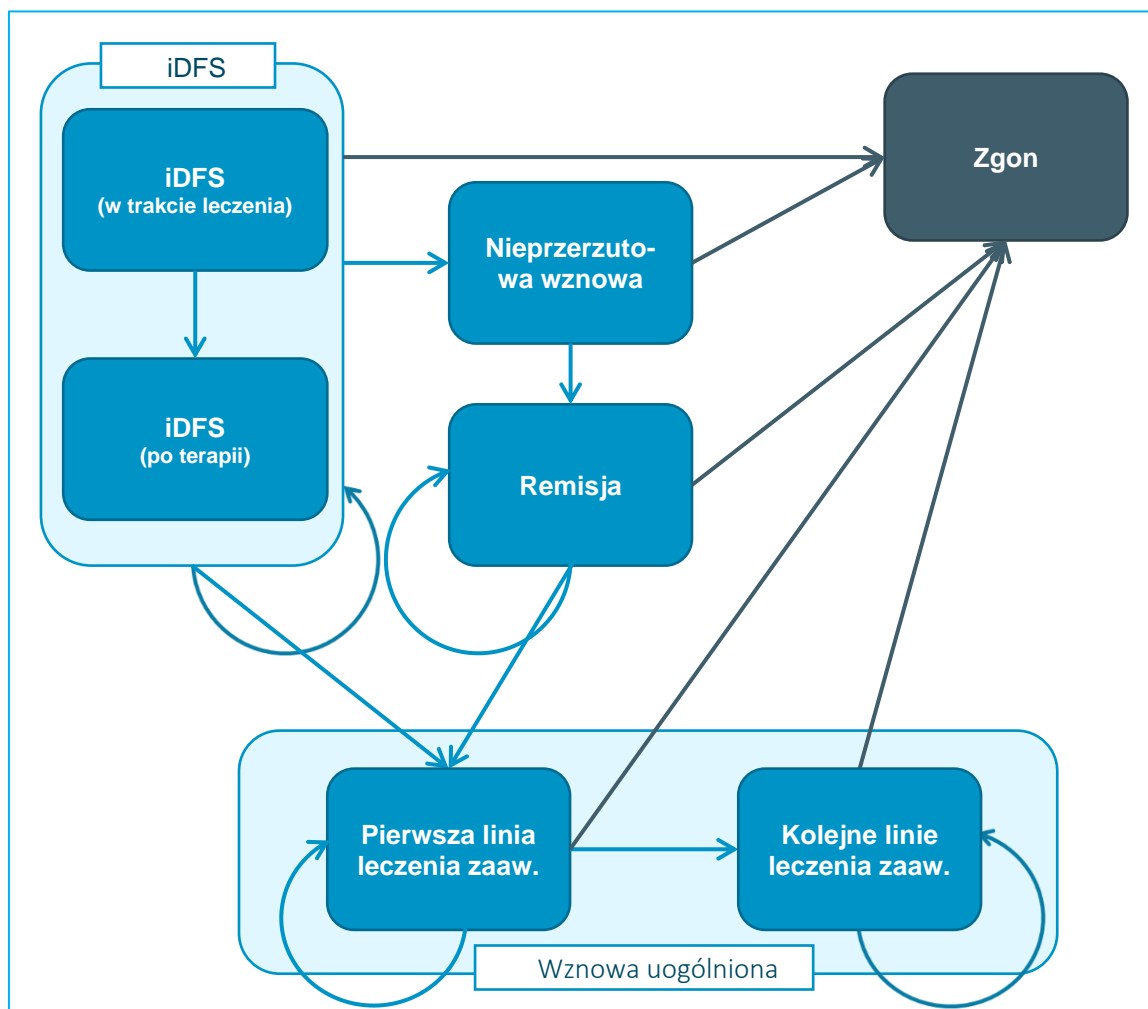
Model

Model farmakoekonomiczny opiera się na probabilistycznym modelu Markowa, posiadającym sześć głównych stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- stan wolny od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-Free Survival*, iDFS), w którym wyróżniono dwa podstany:
 - w trakcie leczenia adiuwantowego;
 - po zakończeniu leczenia adiuwantowego;
- nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna, rak drugiej piersi),
- stan remisji po nieprzerzutowej wznowie choroby,
- pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej),
- kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej (druga i kolejne linie),
- zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego raka piersi



Źródło: Analiza Ekonomiczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 30.

Proporcję kohorty pacjentek przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach oraz możliwe zmiany pomiędzy stanami wyznaczono w następujący sposób:

- Wszystkie pacjentki w momencie rozpoczęcia modelowania znajdują się w stanie iDFS, w którym rozróżniono dwa podstany: pacjentki najpierw otrzymują terapię adiuwantową, po zakończeniu której przechodzą do kolejnego podstanu wewnątrz iDFS. Rozróżnienia pomiędzy tymi podstanami dokonano w celu uwzględnienia różnych wartości użyteczności w trakcie i po zakończeniu leczenia. W każdym cyklu modelu pacjentki mogą pozostać w stanie iDFS lub doświadczyć jednego z trzech zdarzeń: nieprzerzutowego nawrotu choroby, wznowy uogólnionej lub zgonu, w konsekwencji przechodząc do adekwatnego stanu zdrowia uwzględnionego w modelu.
- Stan nieprzerzutowego nawrotu choroby jest stanem przejściowym, w którym pacjentki znajdują się przez jeden rok (okres ten może być krótszy, jeżeli u pacjentki nastąpi zgon), w trakcie którego chore otrzymują leczenie wznowy; po tym czasie pacjentki automatycznie przechodzą do stanu remisji.
- W stanie remisji zakłada się, że pacjentki są bezobjawowe, w szczególności narażone są na ryzyko śmierci równe temu w stanie iDFS. Założono również, że w przypadku pacjentek w tym stanie kolejny nawrót będzie zakwalifikowany jako przerzutowy, zaś samo jego ryzyko jest wyższe niż w stanie iDFS.
- Wyróżniono również dwa stany związane z chorobą zaawansowaną; ze ścieżki leczenia wyodrębniono jako stan w modelu pierwszą linię leczenia zaawansowanego, po której, w momencie progresji choroby, pacjentki przechodzą do leczenia kolejnych linii, które zebrano razem w jeden stan zdrowotny w modelu.

W stanie tym zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne osiągnięte u pacjentek zależą od zastosowanych u pacjentek interwencji.

- Stan zgonu jest stanem absorbującym w modelu. Należy również zwrócić uwagę, że w modelu śmiertelność jest we wszystkich stanach korygowana w taki sposób, aby modelowane tempo zgonów było niższe lub równe od śmiertelności w populacji ogólnej (skorygowanej o wiek i płeć).

W modelu nie uwzględniono możliwości bezpośredniej progresji ze stanu nieprzerzutowego nawrotu choroby do leczenia pierwszej linii choroby zaawansowanej. Związane jest to z metodyką badania *KATHERINE*, w którym przyjęto metodykę raportowania, według której pacjentki miały pierwotny nawrót przerzutowy, również jeżeli doświadczyły go w okresie do dwóch miesięcy od nawrotu nieprzerzutowego.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami zaproponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego. Na podstawie danych z badania *KATHERINE* określono wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu. Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym

| Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej | | |
|---|---------|---|
| Parametr | Wartość | Źródło/założenie |
| Średni wiek | 49 lat | Populacja badania <i>KATHERINE</i> |
| Odsetek mężczyzn | 0% | Populacja badania <i>KATHERINE</i> |
| Średnia masa ciała | | Populacja badania <i>KATHERINE</i> |
| Średni wzrost | | Populacja badania <i>KATHERINE</i> |
| Średnia powierzchnia ciała (BSA) | | Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała, przy zastosowaniu wzoru Dubois |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. Kadcyla® (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*, Wersja 1.0, Aestimio, Kraków 2020, s. 86–88.

Wiek wyjściowy oraz struktura płci posłużyły do korekty użyteczności stanów zdrowia ze względu na wiek. Parametry masy i powierzchni ciała wykorzystano pomocniczo do kalkulacji zużycia substancji czynnych (np. trastuzumabu dożylnego, CTH w leczeniu wznów).

Skuteczność kliniczna

Koszty oraz efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-Free Survival*, iDFS);
- czas całkowitego przeżycia (ang. *Overall Survival*, OS).

W głównej mierze dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *KATHERINE*.

Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej stanowił pierwszorzędny punkt końcowy badania *KATHERINE*. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 41 miesięcy, co oznacza, że na potrzeby modelowania Wnioskodawca dokonał ekstrapolacji wyników otrzymanych w badaniu poza ich horyzont czasowy.

Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, uogólniony gamma, log-logistyczny, Gompertza) dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC). W ramieniu T-DM1 najlepszym dopasowaniem według kryteriów statystycznych wykazała się krzywa wykładnicza, jednak ostatecznie, na podstawie oceny wizualnej, do analizy podstawowej wybrano model log-normalny dla obu ramion.

W każdym stanie zdrowotnym uwzględnionym w modelu Wnioskodawcy pacjentki były narażone na ryzyko zgonu, oszacowane zgodnie z poniższymi założeniami:

- w stanach iDFS, nawrotu nieprzerzutowego oraz remisji po nawrocie, pacjentki były narażone na ryzyko zgonu równe śmiertelności w populacji ogólnej;
- śmiertelność w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej wyznaczono na podstawie śmiertelności w stanie PFS z badań klinicznych:
 - dla nawrotów wczesnych: z badania *EMILIA* (Verma 2012);
 - dla późnych nawrotów: z badań *CLEOPATRA* (Swain 2015) oraz *M77001* (Marty 2005);
- śmiertelność w drugiej i kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej wyznaczono na podstawie czasu przeżycia po progresji określonego w powyższych badaniach.

Wykorzystując dane z badań klinicznych w chorobie zaawansowanej, założono stałe w czasie ryzyko progresji oraz zgonu, ekstrapolując krzywe Kaplana-Meiera wyznaczone w powyższych badaniach przy pomocy modelu wykładniczego.

Pozostałe dane wejściowe, w zakresie skuteczności klinicznej, uwzględnione w modelu Wnioskodawcy przedstawia Tabela 42. Szczegółowe informacje na temat parametrów dotyczących efektywności klinicznej Wnioskodawca zawarł w AE w Rozdziale 4.6 Parametry kliniczne modelu.

Tabela 42. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – skuteczność kliniczna

| Parametry dotyczące efektywności klinicznej | | |
|--|---|---|
| Parametr | Wartość | Źródło/założenie |
| Krzywa iDFS dla schematów PERT+TRAS oraz TRAS | Krzywa parametryczna (log-normalna) dopasowana do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>KATHERINE</i> , skorygowana o śmiertelność w populacji ogólnej oraz korektę o pacjentki wyleczone (szczegóły w AE <i>Kadcyla 2020</i> w Rozdziale 4.6.2, str. 32). | Założenia własne na podstawie analizy przeżycia w badaniu <i>KATHERINE</i> |
| Odsetek pacjentek wyleczonych | Liniowy wzrost od 0% w 36 miesiącu do 95% w 120 miesiącu | Założenie własne na podstawie porównania z badaniami <i>HERA</i> oraz <i>BCRIG006</i> |
| Utrzymywanie się efektu koniugatu trastuzumab emtanzyna w czasie | Efekt zanika całkowicie po dziesiątym roku analizy | Założenie własne za <i>NICE TA424</i> |
| Ilość miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w których występujące nawroty traktowane są jako wczesne | 18 miesięcy | Założenie własne |
| Schemat leczenia choroby zaawansowanej po wczesnym nawrocie (w tym tempo progresji i śmiertelność) | Schemat przedstawiony w AE <i>Kadcyla 2020</i> na Wykres 9 (str. 42) | Badanie <i>EMILIA</i> |
| Miesięczne ryzyko kolejnego nawrotu u pacjentek, u których nastąpił nawrót lokoregionalna lub przeciwstronny | 0,0076 | <i>Hamilton 2015</i> |
| Odsetek nawrotów przerzutowych wśród nawrotów późnych (T-DM1) | 89,4% | Badanie <i>KATHERINE</i> |
| Odsetek nawrotów przerzutowych wśród nawrotów późnych (TRAS) | 73,4% | Badanie <i>KATHERINE</i> |
| Schemat leczenia choroby zaawansowanej po późnym nawrocie (w tym tempo progresji i śmiertelność) | Schemat przedstawiony w AE <i>Kadcyla 2020</i> na Wykres 12 (str. 45) | Badania <i>CLEOPATRA</i> (dla PERT+TRAS) oraz <i>M77001</i> (dla chemioterapii) |
| Udział terapii stosowanych u pacjentek w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej | PERT+TRAS: 78,6% Chemioterapia: 21,4% | Na podstawie aktualnego statusu refundacji leków w Polsce oraz badania <i>HERA</i> |
| Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia | Parametr w formie tabelarycznej w AE <i>Kadcyla 2020</i> (Tabela 11, str. 48) | Badanie <i>KATHERINE</i> |
| Czas trwania leczenia (TTOT) | Odsetki w formie tabelarycznej w AE <i>Kadcyla 2020</i> (Tabela 12, str. 50) | Na podst. krzywej TTOT z badania <i>KATHERINE</i> |
| Śmiertelność w populacji ogólnej | Tablice trwania życia w Polsce | <i>GUS 2018</i> |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 86–88.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty związane z leczeniem adiuwantowym:
 - koszty porównywanych interwencji (trastuzumab emtanzyna, trastuzumab);
 - koszty podania leków;
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie remisji);
- koszty leczenia wznowy raka piersi:
 - koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej);
 - koszty opieki terminalnej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Koszty leków

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania koniugatu trastuzumab emtanzyna ze środków publicznych o program lekowy „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Kadcyla wynosi 7 186,00 PLN dla 100 mg oraz 11 498,00 PLN dla 160 mg. Świadczeniobiorca w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa płatnik publiczny). Wnioskowane warunki objęcia refundacją zawierają instrument dzielenia ryzyka,

Szczegóły przedstawiono w rozdziale „3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania”.

W analizie kosztów przyjęto, że 72% pacjentek otrzyma trastuzumab w postaci podskórnej, a 28% – trastuzumab w postaci dożylniej. Udział podskórnej postaci TRAS oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ za I-II kwartał 2019 r. (UR 22/2019/III). Cenę za miligram trastuzumabu dożylnego w analizie podstawowej obliczono na podstawie średnich kosztów rozliczenia za miligram substancji czynnej w ostatnim miesiącu (październik 2019 r.), publikowanych przez Departament Gospodarki Lekami (DGL 31/12/2019). Cenę efektywną trastuzumabu w postaci podskórnej przyjęto

W analizie podstawowej założono, że żadna z pacjentek nie będzie wymagała zastosowania ponownej dawki nasycającej trastuzumabu, co jest związane z faktem, że leczenie adiuwantowe będzie kontynuacją leczenia neoadjuwantowego, w ramach którego pacjentki otrzymały już dawkę nasycającą podawaną wyłącznie w pierwszym cyklu leczenia trastuzumabem.

Koszty podania leków

W analizie założono, że schematy wymagające podania w infuzji dożylniej (Kadcyla, TRAS i.v.) są podawane w warunkach hospitalizacji jednodniowej i rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN). W przypadku trastuzumabu w formie podskórnej (TRAS s.c.) istnieje możliwość podania ambulatoryjnego u części chorych. Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z realizacji programów lekowych w pierwszym półroczu 2019 r. (UR 22/2019/III) oszacowano (zakładając, że podanie ambulatoryjne może być realizowane w przypadku podania podskórnego lub wydania leku doustnego), że 34% pacjentek stosujących w ramach programu B.9 leki doustne lub podskórne (TRAS s.c. i lapatynib) miały rozliczane świadczenie ambulatoryjne. Na tej podstawie przyjęto, że u 34% chorych stosujących TRAS s.c. będzie rozliczane świadczenie „5.08.07.0000004. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, a u pozostałych pacjentek – hospitalizacja jednodniowa. Ważony koszt podania TRAS s.c. w cyklu oszacowano na 358,01 PLN.

Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem leku, rozliczanego co 21 dni. Z tego powodu w ramach kosztu monitorowania nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt.

Wnioskodawca założył, że zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego jest zbliżony do diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia adiuwantowego raka piersi trastuzumabem, w związku z czym kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.08.08.0000015 „Diagnostyka w programie leczenia adiuwantowego raka piersi”, tj. 1 725,00 PLN. W przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl leczenia, koszt ten wynosi 99,18 PLN.

Ryczałt za diagnostykę w ramieniu komparatora (TRAS) wynosi również 1 725,00 PLN/rok (świadczenie 5.08.08.0000015 „Diagnostyka w programie leczenia adiuwantowego raka piersi”), tj. 99,18 PLN/cykl.

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawania chorych na terapii adiuwantowej.

Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia

Według założeń Wnioskodawcy, w oszacowaniach nie uwzględniano kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgniarstwa, ponieważ są one rozliczane poprzez stałą stawkę kapitacyjną na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad. Koszty porady onkologicznej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS (67 PLN). W ramach porady W12 możliwe jest również rozliczenie badania mammografii. Badanie ECHO może zostać rozliczone w ramach świadczenia „W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu” z katalogu AOS (96 PLN). Koszt badania tomografii komputerowej zaczerpnięto z katalogu ADSK (274 PLN).

Średni miesięczny koszt monitorowania pacjentek wolnych od wznowy oszacowano na 43,17 PLN w pierwszych dwóch latach po zakończeniu leczenia. Obejmuje on dwie porady onkologiczne oraz 4 badania ECHO. W okresie 3 do 5 lat od zakończenia leczenia u pacjentek naliczany jest rocznie koszt jednej wizyty onkologicznej (5,58 PLN/miesiąc), w trakcie której lekarz przeprowadza u pacjentki badanie mammografem. W kolejnych latach pacjentki znajdują się pod opieką lekarza POZ.

Podobne założenia przyjęto w pierwszych dwóch latach remisji po wystąpieniu wznowy miejscowej u pacjentki – poza standardową opieką w ramach POZ, u pacjentek naliczono w tym okresie koszt jednej wizyty onkologicznej, w ramach której przeprowadzane jest badanie mammografii piersi (5,58 PLN/miesiąc).

Miesięczny koszt monitorowania w stanie wznowy miejscowej oszacowano na 88,83 PLN. Obejmuje on dwie porady onkologiczne, 4 badania ECHO oraz dwie tomografie komputerowe w ciągu roku.

Założono, że koszty monitorowania podczas leczenia wznowy uogólnionej są zawarte w wycenie świadczeń ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym oraz okresowej oceny skuteczności chemioterapii, uwzględnionych oddzielnie w kalkulacji kosztu leczenia mBC.

Koszt leczenia wznowy miejscowej

Założono, że leczenie wznowy lokoregionalnej obejmuje leczenie chirurgiczne oraz uzupełniającą radioterapię. Koszt zabiegu chirurgicznego oszacowano w oparciu o dane z Portalu Statystyki NFZ, przyjmując średnią wycenę hospitalizacji w 2018 r. w ramach następujących grup JGP:

- J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi
- J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.
- J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.

ważoną liczbą hospitalizacji rozliczonych w ramach ww. grup w 2018 roku.

Koszt cyklu uzupełniającej radioterapii przyjęto na poziomie wyceny produktu rozliczeniowego „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” z katalogu radioterapii.

Łączny koszt leczenia wznowy miejscowej, obejmujący koszt leczenia chirurgicznego (ok. 4 637 PLN) oraz uzupełniającej radioterapii (ok. 13 740 PLN), wynosi 18 377 PLN. Koszt ten przeliczono w modelu na miesięczny cykl (1 531 PLN) i naliczono pacjentkom w każdym cyklu przebywania w stanie wznowy miejscowej.

Koszt leczenia wznowy uogólnionej

W modelu uwzględniono koszty pierwszej i drugiej linii leczenia systemowego uogólnionego raka piersi (mBC). Schematy leczenia wybrano w oparciu o wytyczne *PUO 2018* z uwzględnieniem statusu refundacji poszczególnych leków w Polsce. Oszacowanie kosztów leczenia pierwszej i drugiej linii mBC przeprowadzono oddzielnie dla chorych z wczesną wznową raka piersi (do 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego opartego na trastuzumabie) oraz chorych z późniejszą wznową (powyżej 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego opartego na trastuzumabie). Podział ten został uzasadniony przez Wnioskodawcę różnymi ścieżkami leczenia ww. podgrup.

Przyjęto, że zgodnie z warunkami refundacji poszczególnych terapii w Polsce w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C.50)” oraz w ramach katalogu chemioterapii:

- w leczeniu późnej wznowy (>18 mies. od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego) stosuje się:
 - w pierwszej linii leczenia: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) u 78,6% chorych oraz CTH (docetaksel w monoterapii) u pozostałych pacjentek; udział terapii pertuzumabem wyznaczono przy założeniu, że PERT+TRAS+DOC jest stosowany u wszystkich pacjentek ze wznową powyżej 12 miesięcy (zgodnie z kryteriami włączenia do programu B.9), w oparciu o strukturę czasu do wystąpienia wznowy pacjentek w badaniu HERA;
 - w drugiej linii leczenia: T-DM1 u [] pacjentek (docelowy udział oszacowany w *BIA Kadcyla 2018*) oraz lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) u pozostałych pacjentek;
- w leczeniu wczesnej wznowy (<18 mies. od zakończenia leczenia rozpoczęcia) stosuje się:
 - w pierwszej linii leczenia:
 - po leczeniu uzupełniającym T-DM1 u 100% chorych zastosowana będzie klasyczna chemioterapia (docetaksel), gdyż pacjentki z wczesną wznową po terapii Kadcyla nie kwalifikują się do dalszego leczenia anty-HER2 (brak zasadności powtórnego podania T-DM1 bezpośrednio po nieskuteczności leczenia uzupełniającego; brak refundacji pertuzumabu w leczeniu wczesnych wznów; brak możliwości zastosowania lapatynibu ze względu na niespełnienie kryterium progresji po leczeniu klasycznym trastuzumabem);
 - w ramieniu komparatora, tj. dla pacjentek leczonych uzupełniająco trastuzumabem, dostępne są trzy opcje terapeutyczne: trastuzumab emtanzyna (stosowana u [] pacjentek – przyjęto za docelowym udziałem w analizie *BIA Kadcyla 2018*), lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) u [] chorych i klasyczną chemioterapię (docetaksel w monoterapii) u 10% (na podst. opinii eksperta przedstawionej w *AWA Kadcyla 2019*); pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie jest refundowany w przypadku wznów <12 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego;
 - w drugiej linii leczenia: chemioterapia (kapecytabina w monoterapii) u 100% chorych (brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia anty-HER2, w szczególności brak możliwości zastosowania PERT+TRAS+DOC ze względu na linię leczenia oraz wczesną wznowę, brak możliwości podania TRAS ze względu na uprzednie zastosowanie trastuzumabu w leczeniu wczesnego raka piersi oraz brak możliwości zastosowania lapatynibu ze względu na brak stosowania TRAS w poprzedniej linii leczenia choroby zaawansowanej).

Schematy dawkowania oraz średnie czasy stosowania poszczególnych substancji czynnych oszacowano na podstawie badań RCT (PERT+TRAS+DOC: badanie *CLEOPATRA*, T-DM1 i Lap+Kap – badanie *EMILIA*) lub ogólnych zaleceń (chemioterapia). Pertuzumab może być stosowany w skojarzeniu z dożylnym lub podskórnym trastuzumabem; w analizie przyjęto, że 72% pacjentek otrzyma trastuzumab w postaci podskórnej, a 28% – trastuzumab w postaci dożylniej. Udział podskórnej postaci TRAS oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ za I-II kwartał 2019 r. (*UR 22/2019/III*).

Ceny jednostkowe T-DM1, pertuzumabu i trastuzumabu s.c., tj. produktów wytwarzanych przez Wnioskodawcę, przyjęto na poziomie cen efektywnych zgodnie z aktualnie obowiązującymi umowami podziału ryzyka w ramach programu B.9:

[]

[]

Ceny jednostkowe pozostałych leków zaczerpnięto w pierwszej kolejności z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (DGL 31/12/2019), uwzględniając średnią wycenę w ostatnim miesiącu (październik 2019 r.). W przypadku leków, dla których dane te były niedostępne, wykorzystano ostatni komunikat DGL (za okres styczeń–marzec 2019 r.), w którym zamieszczono liczby i wartości refundacji produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 28/06/2019; późniejsze komunikaty nie zawierają danych dot. liczby opakowań, co uniemożliwia obliczenie średnich cen efektywnych). Ponadto, w przypadku gdy aktualny limit finansowania (zgodnie z wykazem leków refundowanych na 1 stycznia 2020 r.; MZ 20/12/2019) był niższy od średnich cen efektywnych z komunikatów DGL, w analizie przyjmowano niższą cenę (na poziomie limitu) – Tabela 43.

Tabela 43. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w leczeniu systemowym mBC

| Substancja czynna | Koszt/mg [PLN] | Źródło |
|-----------------------|----------------|---|
| Pertuzumab | | Informacja od Wnioskodawcy (obowiązujący RSS) |
| Trastuzumab i.v. | 6,3400 | DGL 31/12/2019 |
| Trastuzumab s.c. | | Informacja od Wnioskodawcy (obowiązujący RSS) |
| Trastuzumab emtanzyna | | Informacja od Wnioskodawcy (obowiązujący RSS) |
| Lapatyn b | 0,1935 | DGL 28/06/2019 |
| Kapecytabina | 0,0039 | DGL 31/12/2019 |
| Docetaksel | 0,7753 | DGL 31/12/2019 |

* Przyjęto na poziomie aktualnego limitu finansowania, który jest niższy od historycznych cen efektywnych raportowanych przez DGL.

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 79.

Poza kosztami leków uwzględniono również koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia (ryczałt za diagnostykę w programie dla terapii anty-HER2 oraz świadczenie okresowej oceny skuteczności chemioterapii dla standardowej CTH).

W analizie przyjęto, że schematy wymagające podania w infuzji dożylniej (PERT+TRAS+DOC; docetaksel) są podawane w warunkach hospitalizacji jednodniowej i rozliczane w ramach świadczeń „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN) – PERT+TRAS+DOC oraz „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (389,92 PLN) – docetaksel, jednokrotnie w 21-dniowym cyklu. W przypadku leków doustnych (lapatynib + kapecytabina; kapecytabina w monoterapii) istnieje możliwość podania ambulatoryjnego u części chorych. Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z realizacji programów lekowych w pierwszym półroczu 2019 r. (UR 22/2019/III) oszacowano (zakładając, że podanie ambulatoryjne może być realizowane w przypadku podania podskórnego lub wydania leku doustnego), że 34% pacjentek stosujących w ramach programu B.9 leki doustne lub podskórne (TRAS s.c. i lapatynib) miały rozliczane świadczenie ambulatoryjne. Na tej podstawie przyjęto, że u 34% chorych stosujących Lap+Kap oraz kapecytabinę będzie rozliczane świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN), a u pozostałych pacjentek – „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Analogicznie założono, że u 34% pacjentek stosujących kapecytabinę będzie rozliczane świadczenie „podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” (111,40 PLN), a u 66% pacjentek – „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”.

W okresie leczenia naliczono ponadto koszty monitorowania terapii: dla PERT+TRAS+DOC oraz Lap+Kap – ryczałt za diagnostykę w programie lekowym (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” – 3 273,00 PLN (rocznie)), a dla chemioterapii – świadczenie okresowej oceny skuteczności chemioterapii (270,40 PLN (rocznie)). Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniego kosztu terapii w poszczególnych schematach leczenia mBC.

Tabela 44. Koszt jednostkowej terapii w uwzględnionych schematach leczenia mBC

| Schemat leczenia | Koszt leków [PLN] | Koszty podania, diagnostyki i monitorowania [PLN] | Koszt łączny [PLN] |
|---|-------------------|---|--------------------|
| Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel | | 25 235 | |
| Lapatinib + kapecytabina | 64 835 | 6 713 | 71 547 |
| Trastuzumab emtanzyna (1. linia – wczesne wznovy) | | 11 325 | |
| Trastuzumab emtanzyna (2. linia) | | 13 970 | |
| CTH (docetaksel) | 824 | 3 459 | 4 283 |
| CTH (kapecytabina) | 1 170 | 2 891 | 4 061 |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. Kadcyla® (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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 81.

Kalkulację średniego ważonego kosztu leczenia systemowego mBC, w podziale na czas do wystąpienia wznovy oraz linię leczenia choroby zaawansowanej, przedstawia Tabela 46. Koszt ważony obliczono w oparciu o udziały poszczególnych schematów.

Miesięczne koszty leczenia systemowego mBC były naliczane w każdym cyklu (miesiącu) przebywania pacjentek w odpowiednim stanie wznovy uogólnionej.

W ramach analizy scenariuszy testowano bardziej konserwatywny wariant, w którym nie uwzględniano stosowania T-DM1 w leczeniu wznovy raka piersi. W analizie podstawowej założono, że po uprzednim zastosowaniu produktu Kadcyla w terapii adiuwantowej, leczenie wznovy z udziałem T-DM1 jest możliwe wyłącznie w ramach drugiej linii, natomiast w ramieniu komparatora (TRAS) produkt Kadcyla można zastosować również na etapie pierwszej linii leczenia wczesnej wznovy. Oznacza to, że w ramieniu komparatora udział bardziej kosztownej terapii T-DM1 w leczeniu wznów jest nieco wyższy niż w ramieniu ocenianej interwencji.

Koszty opieki terminalnej

Koszty opieki terminalnej wyznaczono w oparciu o analizę ekonomiczną dotyczącą zastosowania rybocyklibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez nadekspresji HER-2 (*AE Kisqali 2017*). Oszacowano je jako koszt miesięcznego pobytu pacjentki na oddziale paliatywnym, przyjmując średnią wycenę osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym, który następnie skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w 2018 r. (102,0%). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednej pacjentki oszacowano na 12 638,06 PLN × 102,0% = 12 890,82 PLN. Był on naliczany w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie zgonu pacjentki.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Według założeń Wnioskodawcy w analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów w przynajmniej jednym ramieniu w badaniu *KATHERINE*. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika.

Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3–5 stopnia uwzględnionych w analizie.

Tabela 45. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego

| Zdarzenie niepożądane | T-DM1, odsetek pacjentek [%] | TRAS, odsetek pacjentek [%] | Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [PLN] | Komentarz/źródło danych/szczegóły obliczeń |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|--|---|
| Anemia | 1,1 | 0,1 | 2 206,72 | Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 rok (ważona liczbą hospitalizacji): S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 PLN) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 PLN) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 PLN) Wartość podaną na 2016 rok (2137,80 PLN) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”. |
| Zmęczenie | 1,1 | 0,1 | 0,00 | Ługowska 2012 |

| Zdarzenie niepożądane | T-DM1, odsetek pacjentek [%] | TRAS, odsetek pacjentek [%] | Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [PLN] | Komentarz/źródło danych/szczegóły obliczeń |
|---|------------------------------|-----------------------------|--|---|
| Zmniejszenie liczby neutrofilów we krwi | 1,2 | 0,7 | 67,00 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej |
| Trombocytopenia | 5,7 | 0,3 | 67,00 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej |
| Obwodowa neuropatia czuciowa | 1,4 | 0,0 | 2 063,02 | Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grupy JGP A31 w 2016 r.: Wartość podaną na 2016 rok (1 998,59 PLN) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”. |
| Nadciśnienie | 2,0 | 1,2 | 872,25 | AE Zytiga 2015, wartość podaną na 2015 rok (851,82 PLN) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”. |
| Uszkodzenia skóry związane z radioterapią | 1,4 | 1,0 | 1 112,08 | Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grupy JGP J49 „Łagodne choroby dermatologiczne” Wartość podaną na 2016 rok (1 077,35 PLN) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”. |
| Hipokaliemia | 1,2 | 0,1 | 763,38 | AE Zytiga 2015, wartość podaną na 2015 rok (745,50 PLN) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”. |

Źródło: Analiza Ekonomiczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 48–49, 71–72.

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń, wyznaczono średni całkowity koszt leczenia AEs u jednej pacjentki w ramieniu interwencji (T-DM1) – 98,35 PLN oraz komparatora (TRAS) – 26,49 PLN, naliczony jednorazowo na początku modelu.

Szczegółowe wartości kosztów zaimplementowanych do modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty

| Parametry kosztowe | | |
|---|---|---|
| Parametr | Wartość | Źródło/założenie |
| Koszt koniugatu trastuzumab emtanzyna | Z RSS: ██████████/cykl 21-dn. Bez RSS: ██████████/cykl 21-dn. | Dawkowanie: zgodnie z ChPL Kadcyla i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: Dane od wnioskodawcy |
| Koszt trastuzumabu | TRAS s.c.: ██████████/cykl 21-dn. TRAS i.v.: 2 716,81 PLN/cykl 21-dn. | Dawkowanie: zgodnie z ChPL Herceptin Cena jednostkowa: DGL 31/12/2019, MZ 20/12/2019, DGL 28/06/2019 |
| Koszty podania leków w programie lekowym | T-DM1: 486,72 PLN/cykl TRAS i.v.: 486,72 PLN/cykl TRAS s.c.: 358,01 PLN/cykl 21-dn. | zał. 1 do NFZ 160/2019; UR 22/2019/III |
| Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym | 1 725,00 PLN/rok | Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.9 (zał. 2. do NFZ 160/2019) |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | Koszty/1 pacjentkę: 98,35 PLN (T-DM1), 26,49 PLN (TRAS) | Źródła danych przedstawione AE Kadcyla 2020 w tabeli: częstości zdarzeń (Tabela 11), koszty jednostkowe zdarzeń (Tabela 25) |
| Miesięczny koszt monitorowania w stanie iDFS | 43,17 PLN (lata 1–2); 5,58 PLN (lata 3–5) | Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS |
| Miesięczny koszt monitorowania w leczeniu wznowy miejscowej | 88,83 PLN | Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS |
| Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji | 5,58 PLN (lata 1–2) | Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS |
| Koszt leczenia wznowy miejscowej raka piersi | 1 531 PLN (za miesiąc) | AE Kadcyla 2020 Rozdział 4.8.6 |

| Parametry kosztowe | | |
|---|---------------|---------------------------------------|
| Parametr | Wartość | Źródło/założenie |
| Koszt leczenia wznovy uogólnionej raka piersi (mBC) | [redacted] | AE Kadcyla 2020 Rozdział 4.8.7 |
| Koszt opieki końca życia | 12 890,82 PLN | AE Kisqali 2017, zaktualizowane o CPI |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 86–88.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE (poprzez Pubmed).

Wnioskodawca ostatecznie przyjął wartości użyteczności stanów zdrowia we wczesnym raku piersi z niepublikowanych oszacowań z badania *KATHERINE*. W związku z niedostępnością danych z badania *KATHERINE* związanych z chorobą zaawansowaną, w modelu do oszacowania wartości użyteczności w pierwszej oraz w kolejnych liniach leczenia wykorzystano publikację *Rautalin 2017*, odnanioną w ramach przeglądu systematycznego. Użyteczność w stanie zgonu przyjęto na standardowym poziomie równym 0.

W badaniu *KATHERINE* jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Pacjenci wypełniali kwestionariusze przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie jego trwania oraz po jego zakończeniu, przez 1 rok (co 6 miesięcy). Wyniki przenoszono na wartość użyteczności przy zastosowaniu taryfy brytyjskiej.

Założono, że wartości dla stanu iDFS w trakcie leczenia uwzględniają ewentualną utratę użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas terapii. W związku z powyższym, w modelu nie naliczono dodatkowej utraty użyteczności związanej z AEs.

Wartości użyteczności w całości oparte o badania odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz wartości użyteczności z uwzględnieniem korekty o wiek (wg polskich norm użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej) uwzględniono w analizie wrażliwości.

Tabela 47. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

| Użyteczności stanów zdrowia | | |
|---|------------|--------------------------|
| Parametr | Wartość | Źródło/założenie |
| iDFS w trakcie leczenia | [redacted] | Badanie <i>KATHERINE</i> |
| iDFS po zakończeniu leczenia | [redacted] | Badanie <i>KATHERINE</i> |
| Nieprzerzutowy nawrót choroby | [redacted] | Założenie własne |
| Remisja po nawrocie | [redacted] | Założenie własne |
| Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej | 0,74 | <i>Rautalin 2017</i> |
| Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej | 0,51 | <i>Rautalin 2017</i> |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 86–88.

Dyskontowanie

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

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

W deterministycznej analizie wrażliwości wybrano pięć parametrów, które uznano za najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania.

Tabela 48. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości

| Lp. | Parametr | Wartość w analizie podstawowej | Wariant minimalny | Wariant maksymalny | Źródło oszacowania zmienności |
|-----|--|--|--|-----------------------------|--|
| 1 | Stopa dyskontowania (koszt i wyn ki) | 5% (koszty) 3,5% (wyniki) | 0% (koszty i wyniki) | 5% (koszty) 5% (wyniki) | AOTMiT 2016 |
| 2 | Odsetek późnych nawrotów odległych | T-DM1: 89,4% TRAS: 73,4% | T-DM1: 79,4% TRAS: 79,4% | – | Badanie KATHERINE (wartość średnia z obu ramion) |
| 3 | Czas trwania efektu klinicznego dla T-DM1 | Całkowita utrata efektu: 10 lat | Początek wygasania: 7 lat Pełny brak efektu: 10 lat | Brak ograniczenia czasowego | Założenie własne (uzasadnione w piśmie uzupełniającym wymagania minimalne) |
| 4 | Odsetek pacjentek wyleczonych po 10 latach | 95% | 90% | 100% | Założenie własne (uzasadnione w piśmie uzupełniającym wymagania minimalne) |
| 5 | Udziały produktów biopodobnych (trastuzumab) | 72% Herceptin S.C. 28% Trastuzumab I.V. | 100% Trastuzumab I.V. | 100% Herceptin S.C. | Założenie własne (uzasadnione w piśmie uzupełniającym wymagania minimalne) |

Źródło: Analiza Ekonomiczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 88–89.

Oprócz analizy jedno- i dwukierunkowej przeprowadzono także analizę scenariuszową, w której przyjęto alternatywne założenia bądź zestawy danych (np. zestawy użyteczności z alternatywnego źródła).

Tabela 49. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości

| Lp. | Scenariusz | Założenia w wariancie podstawowym | Założenia w analizie wrażliwości | Źródło oszacowania zmienności |
|-----|--|---|---|---|
| S.1 | Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS | Krzywa log-normalna | Krzywa wykładnicza | Założenie własne |
| S.2 | Korekta użyteczności ze względu na wiek | Brak uwzględnienia korekty | Z uwzględnieniem korekty | Golicki 2017 |
| S.3 | Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie Rautalin 2017) | Zestaw użyteczności na podstawie badania KATHERINE oraz publikacji Rautalin 2017 | Zestaw użyteczności na podstawie wyłącznie badania Rautalin 2017 | Rautalin 2017 |
| S.4 | Zwiększone koszty leczenia choroby zaawansowanej ¹⁾ | Miesięczne koszty: Wczesny nawrót Późny nawrót | Miesięczne koszty: Wczesny nawrót Późny nawrót | Założenie własne (wzrost kosztów o 10%) |
| S.5 | Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby | Prawdopodobieństwa (miesięczne): Wczesny nawrót Progresji: 0,07213 Zgonu po progresji: 0,05396 | Prawdopodobieństwa (miesięczne): Wczesny nawrót Progresji: 0,03817 Zgonu po progresji: 0,02727 | Na podstawie 95% przedziału ufności |
| S.6 | Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby | Prawdopodobieństwa (miesięczne): Wczesny nawrót Progresji: 0,07213 Zgonu po progresji: 0,05396 | Prawdopodobieństwa (miesięczne): Wczesny nawrót Progresji: 0,13629 Zgonu po progresji: 0,10678 | Na podstawie 95% przedziału ufności |

| Lp. | Scenariusz | Założenia w wariancie podstawowym | Założenia w analizie wrażliwości | Źródło oszacowania zmienności |
|------|---|--|--|-------------------------------------|
| S.7 | Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby | Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>PERT+TRAS</u> Progresji: 0,03172 Zgonu po progresji: 0,02730 <u>CTH</u> Progresji: 0,06936 Zgonu po progresji: 0,05976 | Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>PERT+TRAS</u> Progresji: 0,02824 Zgonu po progresji: 0,02328 <u>CTH</u> Progresji: 0,04209 Zgonu po progresji: 0,04490 | Na podstawie 95% przedziału ufności |
| S.8 | Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby | Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>PERT+TRAS</u> Progresji: 0,03172 Zgonu po progresji: 0,02730 <u>CTH</u> Progresji: 0,06936 Zgonu po progresji: 0,05976 | Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>PERT+TRAS</u> Progresji: 0,03564 Zgonu po progresji: 0,03203 <u>CTH</u> Progresji: 0,13279 Zgonu po progresji: 0,07954 | Na podstawie 95% przedziału ufności |
| S.9 | Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii leczenia zaawansowanego na podstawie leczenia wykorzystywanego w tej linii ²⁾ | Prawdopodobieństwo miesięczne zgonu: 0,03426 | Prawdopodobieństwo miesięczne zgonu: 0,05657 | Założenie własne |
| S.10 | Rzeczywiste dawkowanie leków w terapii adiuwantowej | Dawka planowa: T-DM1 – 3,6 mg/kg (= [] mg)/cykl TRAS i.v. – 6 mg/kg (= [] mg)/cykl | Zgodnie z rzeczywistym średnim zużyciem w badaniu <i>KATHERINE</i> : T-DM1 – [] mg/cykl TRAS i.v. – [] mg (cykl 1) oraz [] mg (cykle 2+) | Badanie <i>KATHERINE</i> |
| S.11 | Całkowite wykluczenie leku Kadcyla z leczenia choroby zaawansowanej | <u>Udział Kadcyla w:</u> 1 linii leczenia wczesnych wznów: [] 2 linii leczenia choroby zaawansowanej: [] | Udziały leku Kadcyla przechodzą na terapię Lapatynib+Kapecytabina. | Założenie własne |

¹⁾ Ze względu na uproszczony sposób oszacowania kosztów w chorobie zaawansowanej (między innymi ograniczenie kosztów jedynie do pierwszych dwóch linii leczenia) w modelu, uznano, że ryzyko niedoszacowania kosztów znacznie przewyższa ryzyko ich przeszacowania i odstąpiono od testowania wariantu z obniżonymi kosztami.

²⁾ W wariancie podstawowym do wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu wykorzystywane są odsetki poszczególnych terapii pierwszoliniowych, w wariancie S.9 wykorzystano natomiast udziały terapii w drugiej linii. Podejścia tego nie zastosowano w analizie podstawowej, gdyż jest ono mocno ograniczone między innymi przez wykorzystywanie w tym wariancie danych dotyczących przeżycia po leczeniu z zastosowaniem leku Kadcyla z badania dotyczącego wczesnych wznów (badanie *EMILIA*).

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 89–90.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W analizie probabilistycznej przypisano rozkłady wybranym parametrom cechującym się niepewnością, w zakresie efektywności klinicznej (np. parametry krzywych iDFS), kosztów (np. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 50. Rozkłady parametryczne przyporządkowane zmiennym w modelu

| Parametr modelu | Rozkład probabilistyczny | Parametr rozkładu I | Parametr rozkładu II |
|---|--------------------------|---|--|
| Koszty końca życia | Log-normalny | LN(Średnia) = 9,464 | LN(SE) = 0,128 |
| Koszty monitorowania w stanie wolnym od choroby (lata 1-2) | Log-normalny | LN(Średnia) = 3,765 | LN(SE) = 0,128 |
| Koszty monitorowania w stanie wolnym od choroby (lata 3-5) | Log-normalny | LN(Średnia) = 1,720 | LN(SE) = 0,128 |
| Udziały rynkowe w pierwszej linii leczenia wczesnych nawrotów choroby (po leczeniu adiuwantowym TRAS) | Wielowymiarowy gamma | Trastuzumab emtanzyna: [] Lapatynib+kapecytabina: [] Docetaksel: 10,0 | Trastuzumab emtanzyna: 1 Lapatynib+kapecytabina: 1 Docetaksel: 1 |
| Udziały rynkowe w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej | Wielowymiarowy gamma | Lapatynib + kapecytabina: 78,6 Docetaksel: 21,4 | Lapatyn b + kapecytabina: 1 Docetaksel: 1 |
| Udziały rynkowe w drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej | Wielowymiarowy gamma | Trastuzumab emtanzyna: [] Lapatynib + kapecytabina: [] | Trastuzumab emtanzyna: 1 Lapatyn b + kapecytabina: 1 |

| Parametr modelu | Rozkład probabilistyczny | Parametr rozkładu I | Parametr rozkładu II |
|--|---------------------------------|--|----------------------|
| Koszt administracji leku (IV) | Log-normalny | LN(Średnia) = 6,188 | LN(SE) = 0,128 |
| Koszt administracji leku (SC) | Log-normalny | LN(Średnia) = 5,881 | LN(SE) = 0,128 |
| Koszty monitorowania w programie lekowym (w przeliczeniu na 21 dni) | Log-normalny | LN(Średnia) = 4,597 | LN(SE) = 0,128 |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | Log-normalny | Logarytm naturalny średniego kosztu leczenia danego zdarzenia. | LN(SE) = 0,128 |
| Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych | Log-normalny | Obliczone na podstawie częstości występowania w badaniu KATHERINE oraz liczebności populacji analizy bezpieczeństwa (szczegóły w arkuszu obliczeniowym). | |
| Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii wczesnego nawrotu choroby (w przeliczeniu na cykl modelu) | Normalny ¹⁾ | Parametr $\gamma = 2,629$ | Wariancja = 0,105 |
| Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii wczesnego nawrotu choroby (w przeliczeniu na cykl modelu) | Normalny ¹⁾ | Parametr $\gamma = 2,920$ | Wariancja = 0,121 |
| Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem pertuzumabu i trastuzumabu (w przeliczeniu na cykl modelu) | Normalny ¹⁾ | Parametr $\gamma = 3,451$ | Wariancja = 0,004 |
| Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem trastuzumabu (w przeliczeniu na cykl modelu) | Normalny ¹⁾ | Parametr $\gamma = 3,058$ | Wariancja = 0,003 |
| Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii (w przeliczeniu na cykl modelu) | Normalny ¹⁾ | Parametr $\gamma = 2,668$ | Wariancja = 0,110 |
| Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem pertuzumabu i trastuzumabu w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu) | Normalny ¹⁾ | Parametr $\gamma = 3,601$ | Wariancja = 0,007 |
| Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem trastuzumabu w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu) | Normalny ¹⁾ | Parametr $\gamma = 3,458$ | Wariancja = 0,007 |
| Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu) | Normalny ¹⁾ | Parametr $\gamma = 2,817$ | Wariancja = 0,146 |
| Parametry krzywych log-logistycznej dopasowanej do danych iDFS | Wielowymiarowy rozkład normalny | Macierze kowariancji załączono w arkuszu obliczeniowym | |
| Użyteczność w stanie zdrowia „iDFS w trakcie leczenia” | 1 – Rozkład Gamma | $\alpha =$ [] | $\beta =$ [] |
| Użyteczność w stanie zdrowia „iDFS po zakończeniu leczenia” | 1 – Rozkład Gamma | $\alpha =$ [] | $\beta =$ [] |
| Użyteczność w stanie zdrowia „Nawrót nieprzerzutowy” | 1 – Rozkład Gamma | $\alpha =$ [] | $\beta =$ [] |
| Użyteczność w stanie zdrowia „Remisja” | 1 – Rozkład Gamma | $\alpha =$ [] | $\beta =$ [] |

| Parametr modelu | Rozkład probabilistyczny | Parametr rozkładu I | Parametr rozkładu II |
|--|--------------------------|---------------------|----------------------|
| Użyteczność w stanie zdrowia „1 linia leczenia zaawansowanego” | 1 – Rozkład Gamma | $\alpha = 3,449$ | $\beta = 0,075$ |
| Użyteczność w stanie zdrowia „2 linia leczenia zaawansowanego” | 1 – Rozkład Gamma | $\alpha = 3,098$ | $\beta = 0,158$ |

¹⁾ Prawdopodobieństwo wyliczono z modelu wykładniczego, przykładowo dla progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po wczesnym nawrocie choroby, w analizie podstawowej wynosiło ono 0,072 [= EXP(-2,629)]. W analizie probabilistycznej dodawano do niego część losową na podstawie wyznaczonej wariancji, równej 0,105. Losowano wartość z rozkładu normalnego o średniej 0 i odchyleniu standardowym równym 1, którą, po przemnożeniu przez wariancję (0,105) dodawano do oszacowanego parametru γ rozkładu wykładniczego (2,629). Podobnie postępowano dla pozostałych parametrów związanych z prawdopodobieństwem zmiany stanu.

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 91–93.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia), oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Kadcyla.

Średnie koszty i efekty zdrowotne są przedstawione w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym, z uwzględnieniem rocznych stóp dyskontowych – odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

Tabela 51. Zestawienie wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy

| Parametr | T-DM1 | TRAS | Różnica (T-DM1 vs TRAS) |
|--|--------------|--------------|-------------------------|
| Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu z RSS/bez RSS | | | |
| Koszty lekowe (z uwzględnieniem RSS) [PLN] | | | |
| Koszty lekowe (bez uwzględnienia RSS) [PLN] | | | |
| Koszty administracji i monitorowania [PLN] | 7 403 | 6 263 | 1 140 |
| Koszty monitorowania w stanie iDFS [PLN] | 1 123 | 1 064 | 59 |
| Koszty nawrotów miejscowych [PLN] | 234 | 1 040 | -806 |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN] | 98 | 26 | 72 |
| Koszty leczenia choroby zaawansowanej [PLN] | 49 838 | 99 317 | -49 479 |
| Koszty opieki końca życia [PLN] | 1 813 | 3 254 | -1 442 |
| Całkowite koszty (z uwzględnieniem RSS) [PLN] | | | |
| Całkowite koszty (bez uwzględnienia RSS) [PLN] | | | |
| Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu | | | |
| Liczba lat w stanie iDFS [lata] | 16,24 | 13,44 | 2,80 |
| Całkowite przeżycie [lata] | 16,89 | 14,86 | 2,03 |
| Lata życia skorygowane o jakość [QALY] | 13,27 | 11,60 | 1,68 |
| Wyniki analizy podstawowej z RSS/bez RSS | | | |
| ICUR (z uwzględnieniem RSS) [PLN/QALY] | | | |
| ICUR (bez uwzględnienia RSS) [PLN/QALY] | | | |
| ICER (z uwzględnieniem RSS) [PLN/LYG] | | | |
| ICER (bez uwzględnienia RSS) [PLN/LYG] | | | |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 93–96.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabu jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Obie wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (147 tys. PLN/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na fakt, że w analizie klinicznej uwzględniono badanie RCT *KATHERINE*, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (koniugat trastuzumab emtanzyna) nad refundowanym komparatorem (trastuzumab) w oparciu o punkt końcowy w postaci czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową dla wnioskowanej technologii, obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Kadcyla, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia komparatora, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (147 024 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku).

Wartość progowej ceny zbytu netto jest jednakowa dla wariantu z i bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Tabela 52. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)

| Prezentacja | Progowa cena zbytu netto [PLN] | Progowa cena brutto [PLN] ¹⁾ |
|--------------------------|--------------------------------|---|
| Kadcyla 1 fiol. a 100 mg | | |
| Kadcyla 1 fiol. a 160 mg | | |

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 96–97.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która składała się z:

- jedno- i dwukierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości;
- scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości;
- probabilistycznej analizy wrażliwości.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyla.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

| Wariant | | Koszt (T-DM1) | w tym koszt Kadcyla | Koszt (TRAS) | Różnica kosztów | QALY (T-DM1) | QALY (TRAS) | Różnica QALY | ICUR | Zmiana ICUR | Progowa CZN Kadcyla 100 mg | Progowa CZN Kadcyla 160 mg |
|--|-----|---------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Podstawowy | | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | – | | |
| Warianty jedno- oraz dwukierunkowej analizy wrażliwości | | | | | | | | | | | | |
| Stopa dyskontowania (koszty i wyniki) | min | | | | | 22,31 | 19,03 | 3,28 | | -69% | | |
| | max | | | | | 11,14 | 9,82 | 1,32 | | 27% | | |
| Odsetek późnych nawrotów odległych | min | | | | | 13,34 | 11,52 | 1,82 | | -15% | | |
| | max | | | | | – | – | – | | – | | |
| Czas trwania efektu klinicznego dla T-DM1 | min | | | | | 13,24 | 11,60 | 1,64 | | 5% | | |
| | max | | | | | 13,31 | 11,60 | 1,71 | | -5% | | |
| Odsetek pacjentek wyleczonych po 10 latach | min | | | | | 13,20 | 11,52 | 1,68 | | 0% | | |
| | max | | | | | 13,35 | 11,67 | 1,68 | | 0% | | |
| Udziały produktów biopodobnych (trastuzumab) | min | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | 4% | | |
| | max | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | -2% | | |

| Wariant | Koszt (T-DM1) | w tym koszt Kadcyla | Koszt (TRAS) | Różnica kosztów | QALY (T-DM1) | QALY (TRAS) | Różnica QALY | ICUR | Zmiana ICUR | Progowa CZN Kadcyla 100 mg | Progowa CZN Kadcyla 160 mg |
|---|---------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości | | | | | | | | | | | |
| Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS | | | | | 12,90 | 11,16 | 1,74 | | -11% | | |
| Korekta użyteczności ze względu na wiek | | | | | 13,08 | 11,44 | 1,64 | | 2% | | |
| Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (<i>Rautalin 2017</i>) | | | | | 14,07 | 12,28 | 1,79 | | -6% | | |
| Zwiększone koszty leczenia choroby zaawansowanej | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | -10% | | |
| Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby | | | | | 13,34 | 11,72 | 1,61 | | -23% | | |
| Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby | | | | | 13,24 | 11,52 | 1,72 | | 13% | | |
| Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby | | | | | 13,32 | 11,67 | 1,65 | | -9% | | |
| Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby | | | | | 13,22 | 11,51 | 1,71 | | 9% | | |
| Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii leczenia zaawansowanego na podstawie leczenia wykorzystywanego w tej linii | | | | | 13,23 | 11,53 | 1,71 | | 12% | | |
| Rzeczywiste dawkowanie leków w terapii adiuwantowej | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | -8% | | |
| Całkowite wykluczenie leku Kadcyla z leczenia choroby zaawansowanej | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | 26% | | |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimio, Kraków 2020, s. 98–100.

W większości testowanych wariantów analizy wrażliwości wyniki nie odbiegały znacząco od wyników wariantu podstawowego (zmienność ICUR wyniosła w nich <20%). Wariantami o większym wpływie na wyniki były:

- wariant zmieniający stopy dyskonta: nieuwzględnienie dyskontowania w modelu doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o prawie 70% (wyniósł on w tym wariantcie [redacted]), zaś wyrównanie stóp dyskontowych kosztów i efektów zdrowotnych (do 5% rocznie) zwiększyło wartość ICUR o 27%;

- wariant, w którym zmniejszono prawdopodobieństwo progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby: w tym wariancie wartość wskaźnika ICUR wyniosła [] (23% mniej niż w analizie podstawowej). Wrażliwość modelu na tą zmienną ma związek z różnicami w postępowaniu terapeutycznym w przypadku wczesnego nawrotu u pacjentki w zależności od zastosowania w leczeniu adiuwantowym koniugatu trastuzumab emtanzyna bądź klasycznego trastuzumabu.
- Wykluczenie kosztów leku Kadcyla z leczenia choroby zaawansowanej zarówno w ramieniu T-DM1 jak i TRAS doprowadziło do wzrostu inkrementalnych kosztów z [] w wariancie podstawowym do [] i w konsekwencji do wzrostu wartości wskaźnika ICUR o 26% do wartości [] .

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

| Wariant | | Koszt (T-DM1) | w tym koszt Kadcyla | Koszt (TRAS) | Różnica kosztów | QALY (T-DM1) | QALY (TRAS) | Różnica QALY | ICUR | Zmiana ICUR | Progowa CZN Kadcyla 100 mg | Progowa CZN Kadcyla 160 mg |
|---|-----|---------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Podstawowy | | [] | [] | [] | [] | 13,27 | 11,60 | 1,68 | [] | - | [] | [] |
| Warianty jedno- oraz dwukierunkowej analizy wrażliwości | | | | | | | | | | | | |
| Stopa dyskontowania (koszty i wyn ki) | min | [] | [] | [] | [] | 22,31 | 19,03 | 3,28 | [] | -55% | [] | [] |
| | max | [] | [] | [] | [] | 11,14 | 9,82 | 1,32 | [] | 27% | [] | [] |
| Odsetek późnych nawrotów odległych | min | [] | [] | [] | [] | 13,34 | 11,52 | 1,82 | [] | -10% | [] | [] |
| | max | [] | [] | [] | [] | - | - | - | [] | - | [] | [] |
| Czas trwania efektu klinicznego dla T-DM1 | min | [] | [] | [] | [] | 13,24 | 11,60 | 1,64 | [] | 3% | [] | [] |
| | max | [] | [] | [] | [] | 13,31 | 11,60 | 1,71 | [] | -3% | [] | [] |
| Odsetek pacjentek wyleczonych po 10 latach | min | [] | [] | [] | [] | 13,20 | 11,52 | 1,68 | [] | 0% | [] | [] |
| | max | [] | [] | [] | [] | 13,35 | 11,67 | 1,68 | [] | 0% | [] | [] |
| Udziały produktów biopodobnych (trastuzumab) | min | [] | [] | [] | [] | 13,27 | 11,60 | 1,68 | [] | 1% | [] | [] |
| | max | [] | [] | [] | [] | 13,27 | 11,60 | 1,68 | [] | 0% | [] | [] |
| Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości | | | | | | | | | | | | |
| Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS | | [] | [] | [] | [] | 12,90 | 11,16 | 1,74 | [] | -6% | [] | [] |
| Korekta użyteczności ze względu na wiek | | [] | [] | [] | [] | 13,08 | 11,44 | 1,64 | [] | 2% | [] | [] |
| Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (Rautalin 2017) | | [] | [] | [] | [] | 14,07 | 12,28 | 1,79 | [] | -6% | [] | [] |

| Wariant | Koszt (T-DM1) | w tym koszt Kadcyla | Koszt (TRAS) | Różnica kosztów | QALY (T-DM1) | QALY (TRAS) | Różnica QALY | ICUR | Zmiana ICUR | Progowa CZN Kadcyla 100 mg | Progowa CZN Kadcyla 160 mg |
|---|---------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Zwiększone koszty leczenia choroby zaawansowanej | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | -3% | | |
| Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby | | | | | 13,34 | 11,72 | 1,61 | | -4% | | |
| Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby | | | | | 13,24 | 11,52 | 1,72 | | 2% | | |
| Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby | | | | | 13,32 | 11,67 | 1,65 | | -1% | | |
| Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby | | | | | 13,22 | 11,51 | 1,71 | | 1% | | |
| Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii leczenia zaawansowanego na podstawie leczenia wykorzystywanego w tej linii | | | | | 13,23 | 11,53 | 1,71 | | 2% | | |
| Rzeczywiste dawkowanie leków w terapii adiuwantowej | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | -4% | | |
| Całkowite wykluczenie leku Kadcyla z leczenia choroby zaawansowanej | | | | | 13,27 | 11,60 | 1,68 | | 7% | | |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 102–104.

Zmiany w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Kadcyla są analogiczne, jak w wariacie z uwzględnieniem RSS. Główną różnicą pomiędzy tymi wariantami, występującą ze względu na wyższą różnicę w kosztach inkrementalnych pomiędzy porównywanymi interwencjami w wariacie bez uwzględnienia RSS, jest mniejsza czułość modelu w zakresie zmian procentowych wartości wskaźnika ICUR.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg Autorów modelu, parametrom niepewnym, zidentyfikowanym w ramach AE, dotyczącym skuteczności, kosztów oraz użyteczności. W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 niezależnych symulacji modelu.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

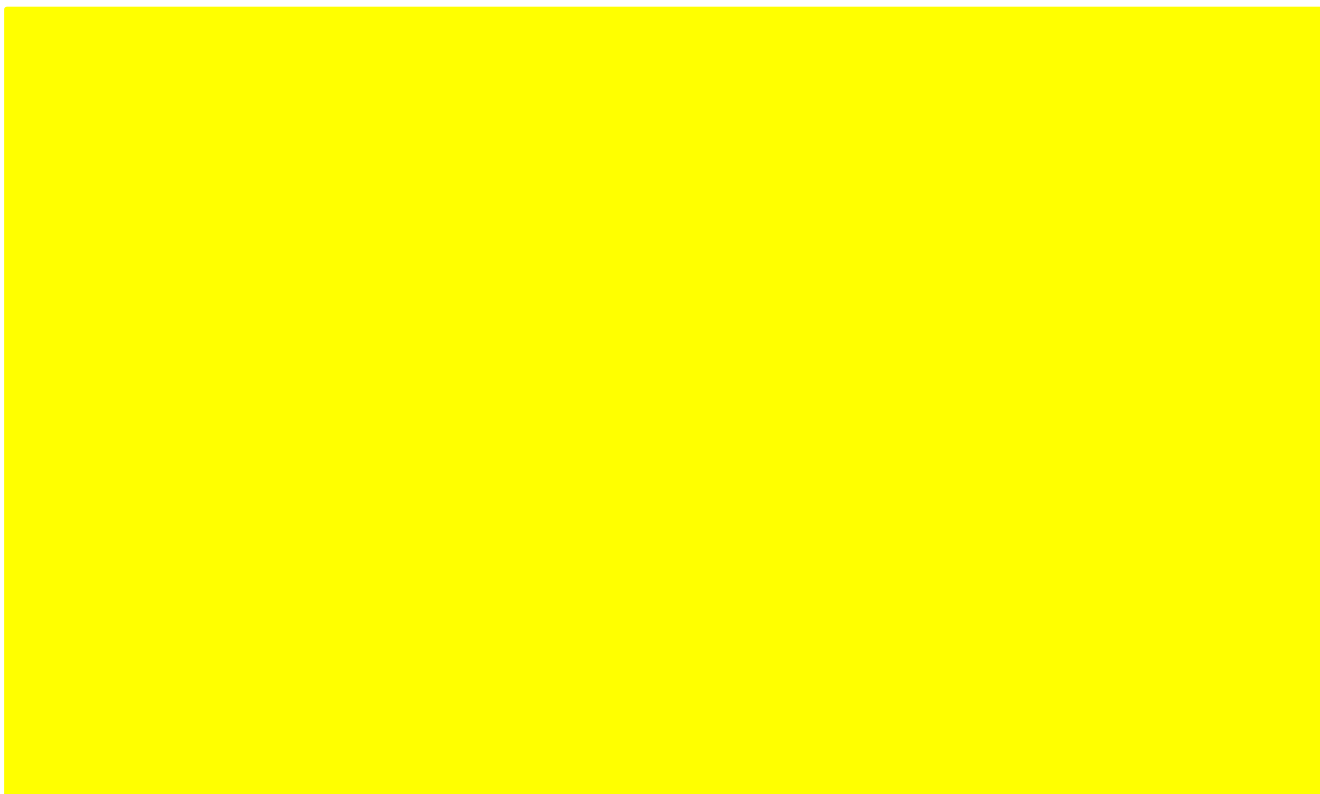
Tabela 55. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS

| Kategoria | T-DM1 | TRAS | Inkrementalne (T-DM1 vs TRAS) |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Koszty całkowite: Średnia (95% CI) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| QALY: Średnia (95% CI) | 13,207 QALY (8,942; 15,924) | 11,544 QALY (7,725; 14,006) | 1,663 QALY (0,947; 2,359) |
| ICUR | [redacted] PLN/QALY | | |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 105.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej w wariancie z RSS wyniósł [redacted], na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości [redacted] oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 1,66 QALY (w analizie podstawowej odpowiednio [redacted] oraz 1,68 QALY). Około [redacted] iteracji PSA doprowadziło do dominacji leku Kadcyla nad komparatorem.

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*).



Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 106.

Zaobserwowano znaczny rozrzut inkrementalnych efektów zdrowotnych (QALY), wynikający głównie z dwóch powodów:

- znacznej ilości parametrów uwzględnionych w analizie probabilistycznej, przez co iteracje, w których jednocześnie skrajne wartości przyjęło kilka z nich, znacząco odstają od wartości średniej;
- uwzględnienia w analizie probabilistycznej parametrów krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących iDFS z badania *KATHERINE*, które mają znaczący, silnie nieliniowy wpływ na wyniki analizy. Dodatkowo, fakt, że parametry krzywej ocenianej interwencji oraz komparatora losowane są jako zmienne niezależne zaburza interpretację wyników, gdyż w rzeczywistości parametry te cechują się, prawdopodobnie znaczącą, korelacją.

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono również w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 3).



Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 107.

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 PLN/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Kadcyla w skojarzeniu z trastuzumabem jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem , z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 56. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS

| Kategoria | T-DM1 | TRAS | Inkrementalne (T-DM1 vs TRAS) |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Koszty całkowite: Średnia (95% CI) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| QALY: Średnia (95% CI) | 13,243 QALY (8,961; 16,014) | 11,579 QALY (7,668; 14,063) | 1,664 QALY (0,959; 2,364) |
| ICUR | [redacted] PLN/QALY | | |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 107.

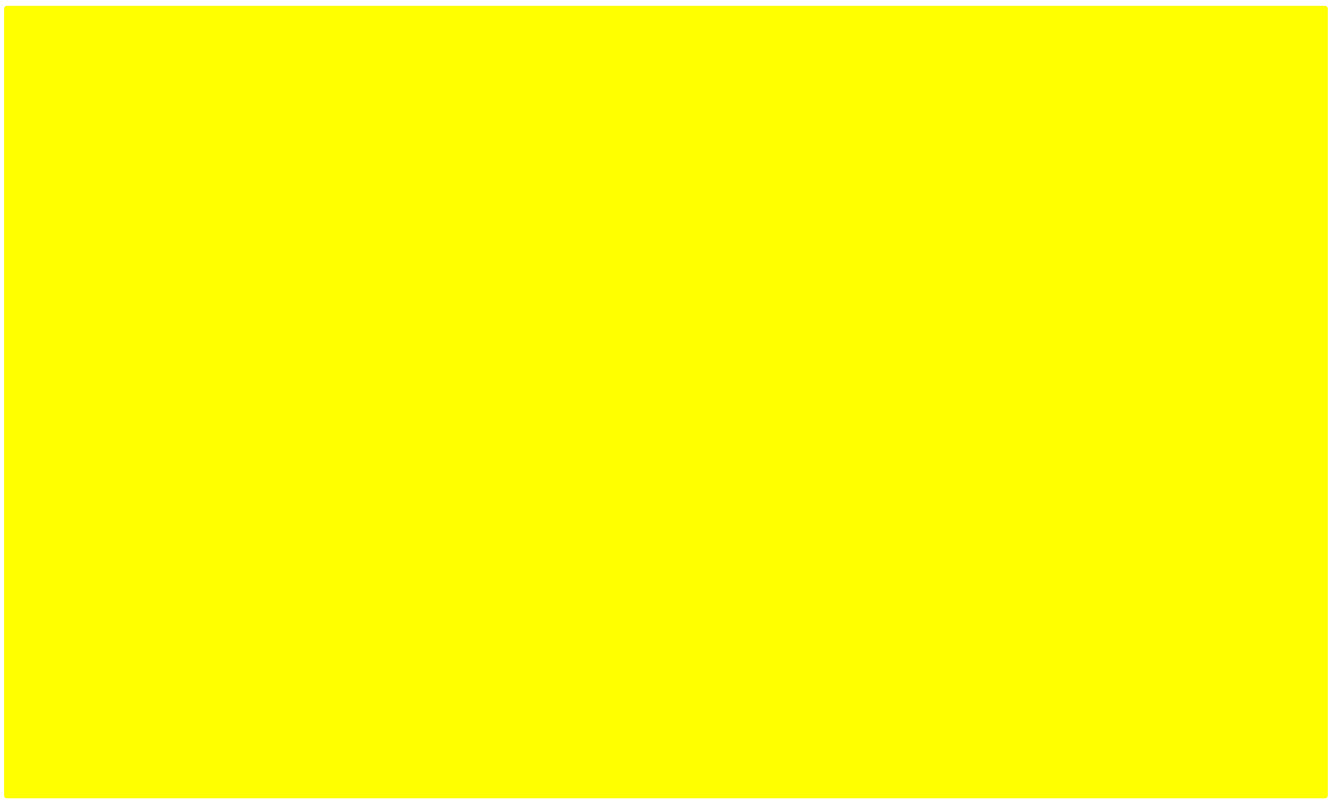
Wskaźnik ICUR w wariantcie bez RSS wyniósł [redacted], na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości [redacted] oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 1,66 QALY (w analizie podstawowej odpowiednio [redacted] oraz 1,68 QALY).

Podobnie jak w wariantcie z RSS, niepewność wyników zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu.



Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 108.

Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności w wariantcie bez RSS przedstawia Wykres 5.



Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 108.

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 PLN/QALY), wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna z prawdopodobieństwem , bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 57. 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 | – |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | – |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Wnioskodawca porównał ocenianą interwencję z jedynym refundowanym komparatorem, stosowanym jako standardowe postępowanie w leczeniu pooperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z chorobą resztkową, po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej prowadzonej z wykorzystaniem taksonu i trastuzumabu (jako terapii anty-HER2). |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | Opierając się na badaniu RCT <i>KATHERINE</i> , w którym wykazano wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem, Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | W ramach AKL wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, w wyniku którego odnaleziono jedno badanie RCT, spełniające przyjęte kryteria włączenia. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | W analizie ekonomicznej przyjęto 51-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. |
| 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 systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ze względu na przyjęte dość szerokie kryteria włączenia do przeglądu, odnaleziono publikacje charakteryzowały się umiarkowanym stopniem zgodności z rozważanym problemem zdrowotnym. Wnioskodawca ostatecznie przyjął wartości użyteczności stanów zdrowia we wczesnym raku piersi z niepublikowanych oszacowań z badania <i>KATHERINE</i> . W związku z niedostępnością danych z badania <i>KATHERINE</i> związanych z chorobą zaawansowaną, w modelu do oszacowania wartości użyteczności w pierwszej oraz w kolejnych liniach leczenia wykorzystano publikację <i>Rautalin 2017</i> , odnalezioną w ramach przeglądu. W związku z identyfikacją artykułów opublikowanych po dacie zakończenia pierwotnego wyszukiwania (05.12.2019 r.), przed datą złożenia wniosku (08.01.2020 r.), spełniających kryteria włączenia do przeglądu Wnioskodawcy, Agencja wystąpiła o uzupełnienie przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Wnioskodawca przeprowadził aktualizację przeglądu systematycznego. Ostatecznie uznano, że odnaleziono publikacje nie mają wpływu na zmianę użyteczności stanów zdrowia przyjętych w pierwotnej analizie. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | – |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną 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:

- Arbitralne korekty krzywych iDFS:
 - Krzywe parametryczne dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera czasu przeżycia bez choroby inwazyjnej (iDFS) wyznaczonych w badaniu *KATHERINE* pozwoliły na ekstrapolację wyników badania z medianą okresu obserwacji równą 41,4 miesiący w ramieniu T-DM1 i 40,9 miesiący w ramieniu trastuzumabu, na horyzont czasowy przyjęty w analizie (51 lat). Ze względu na skalę tej ekstrapolacji, która przekłada się na znaczącą niepewność kluczowego parametru modelu, jakim jest tempo nawrotów choroby, autorzy modelu globalnego przeprowadzili dodatkową analizę walidacyjną opartą o badanie *HERA* (z 11 letnim okresem obserwacji) oraz *BCIRG006* (z 10 letnim okresem obserwacji), jej omówienie przedstawiono w *AE Kadcyla 2020* w Rozdziale 4.6.2 (str. 32).
 - Konsekwencją przeprowadzonej analizy były dwie korekty krzywych parametrycznych, mające na celu uchwycenie w modelu ważnych czynników długoterminowych, które nie są możliwe do uwzględnienia na podstawie samych danych z badania *KATHERINE*. Pierwsza korekta polega na przyjęciu, że pewien odsetek pacjentek będzie całkowicie wyleczonych i w konsekwencji nie będzie narażony na ewentualny nawrót choroby. Odsetek ten rośnie liniowo od 0% po trzech latach do 95% po dziesięciu. Korekta ta pozwala na dodatkowe obniżenie tempa nawrotów w okresie ekstrapolacji poza okres obserwacji w badaniu *KATHERINE*, co jest spójne z tendencjami zaobserwowanymi zarówno w badaniu *HERA*, jak i *BCIRG006*. Druga z korekt miała na celu ograniczenie w czasie efektu inkrementalnego koniugatu trastuzumab emtanzyna. Przyjęto, że będzie on trwał dziesięć lat od zakończenia leczenia. Założenia te zostały zweryfikowane i zaakceptowane przez niezależny zespół ekspercki *ERG* działający przy brytyjskiej agencji *NICE* w ramach oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu adjuwantowym (*NICE TA569*).
 - Przyjęte założenia odnośnie korekty czasu przeżycia bez choroby inwazyjnej mają poważne uzasadnienie i były już wcześniej wykorzystywane w analizach dotyczących ocen technologii medycznych na świecie (przykładowo podczas oceny pertuzumabu w terapii neoadiuwantowej przez brytyjską agencję *NICE* (*NICE TA424*), niemniej należy zwrócić uwagę na ich arbitralny charakter, w szczególności w doborze wartości parametrów, co może stanowić pewne ograniczenie analizy.
- Skuteczność leczenia w chorobie zaawansowanej:
 - W modelu, w fazie choroby zaawansowanej (przerzutowej), przeżycie pacjenta oszacowano na podstawie badań interwencji stosowanych w jej leczeniu. Przyjęte udziały poszczególnych technologii medycznych w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej mają więc wpływ nie tylko na koszty, ale i efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.
 - Łączenie wyników różnych badań w jednym modelu związane jest z wieloma ograniczeniami, chociażby dotyczącymi porównywalności pomiędzy populacjami pacjentów w tych badaniach. Niemniej wyniki badania *KATHERINE*, wykorzystywanego jako główne źródło dla fazy przed nawrotem choroby nie mogą być ekstrapolowane na fazę po nawrotową, co uzasadnia konieczność uwzględnienia wyników innych badań.
 - Jednocześnie w modelu uwzględniono jedynie efektywność terapii stosowanych w pierwszej linii choroby zaawansowanej i koszty pierwszej oraz drugiej linii. Pominięcie efektywności drugiej linii leczenia ma na celu utrzymanie poziomu skomplikowania modelu ekonomicznego na rozsądnym poziomie, a także uniknięcia przyjmowania kolejnych, wysoce niepewnych założeń.
- Rozróżnienie iDFS a DFS jako kluczowego parametru efektywności klinicznej:
 - W analizie głównym efektem zdrowotnym różniącym obie interwencje jest czas przeżycia wolnego od nawrotów choroby. Do jego zamodelowania wykorzystano główny punkt końcowy badania *KATHERINE*, czyli czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS). Alternatywnie można by go zastąpić czasem przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS), jednak zdaniem autorów modelu globalnego nie miałyby to znaczącego wpływu na wyniki analizy, gdyż wyniki badania *KATHERINE* w zakresie obu tych punktów końcowych są porównywalne, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Zestawienie wyników badania *KATHERINE* (iDFS, DFS)

| | Trastuzumab emtanzyna | Trastuzumab |
|--|---------------------------|---------------------------|
| Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) | | |
| Ilość zdarzeń (%) | 91 (12,2%) | 165 (22,2%) |
| 3-letnie odsetki bez zdarzeń [95% CI] | 88,27% [CI: 85,81–90,72%] | 77,02% [CI: 73,78–80,26%] |

| | Trastuzumab emtanzyna | Trastuzumab |
|--|---------------------------|---------------------------|
| Hazard względny [95% CI] | 0,50 [CI: 0,39–0,64] | |
| Czas przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) | | |
| Ilość zdarzeń (%) | 98 (13,2%) | 167 (22,5%) |
| 3-letnie odsetki bez zdarzeń [95% CI] | 87,41% [CI: 84,88–89,93%] | 76,89% [CI: 73,65–80,14%] |
| Hazard względny [95% CI] | 0,53 [CI: 0,41–0,68] | |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 111.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, długość horyzontu czasowego, typ i struktura modelu, rodzaj oraz zakres uwzględnionych w modelu danych zostały uzasadnione przez Wnioskodawcę.

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionego w niej badania klinicznego.

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów koniugatu trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcyla) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania RCT III fazy *KATHERINE*, przeprowadzonego dla porównania dwóch interwencji: koniugatu trastuzumabu emtanzyna oraz trastuzumabu, u pacjentów w tym samym wskazaniu.

W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS).

Jednak z uwagi na relatywnie wysoką skuteczność komparatora i fakt, że w badaniu nie wykazano istotnie statystycznych różnic w wynikach zdrowotnych w oparciu o istotny klinicznie punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego (OS), jednocześnie wskazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla leku Kadcyla – RR=1,58 (95% CI: 1,16; 2,15), p=0,0041, NNH=22 (95% CI: 13; 66) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia – RR=8,63 (95% CI: 5,11; 14,57), p<0,0001, NNH=7 (95% CI: 6; 8), analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko, że w świetle braku bezpośrednich dowodów wskazujących na wydłużenie przeżycia u pacjentów stosujących produkt leczniczy Kadcyla, [redacted], analiza Wnioskodawcy powinna przedstawiać uzupełniający wariant analizy wrażliwości oparty o analizę minimalizacji kosztów dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, ze szczególnym uwzględnieniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Decyzją EMA w celu dalszego zbadania skuteczności trastuzumabu emtanzyna w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi z inwazyjną chorobą resztkową w piersi i/lub węzłach chłonnych, po neoadiuwantowym leczeniu taksoidami i lekami anty-HER2, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć ostateczną analizę OS z randomizowanego, otwartego badania III fazy *KATHERINE* (BO27938) do 30 czerwca 2024 r.

Dodatkowo uwzględniając potencjalne różnice dotyczące niezaspokojonych potrzeb klinicznych między subpopulacjami chorych z rakiem piersi w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu (stopnie: I, II, III), zdaniem analityków AOTMiT, analiza wrażliwości powinna zawierać osobne analizy kosztów-użyteczności dla ww. subpopulacji. Jednak z uwagi na brak wyników klinicznych dla tak zdefiniowanych podgrup pacjentek przedstawienie wskazanego wariantu analizy nie jest możliwe.

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 5.3. AWA „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności (CUA) jest brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (mediana okresu obserwacji to 41,4 miesiące w ramieniu T-DM1 i 40,9 miesiące w ramieniu trastuzumabu), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

Użyteczności pochodzące z poziomu pacjenta przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności.

W związku z identyfikacją artykułów dot. użyteczności stanów zdrowia opublikowanych po dacie zakończenia pierwotnego wyszukiwania (05.12.2019 r.), przed datą złożenia wniosku (08.01.2020 r.), spełniających kryteria włączenia do przeglądu Wnioskodawcy, Agencja wystąpiła o uzupełnienie przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Wnioskodawca przeprowadził aktualizację przeglądu systematycznego o publikacje, które zostały włączone do bazy Medline w okresie od 05.12.2019 r. do dnia 24.09.2020 r. Odnaleziono łącznie 18 nowych publikacji, spośród których 3 włączono do wyników przeglądu. Ostatecznie uznano, że nie mają one wpływu na zmianę użyteczności stanów zdrowia przyjętych w pierwotnej analizie, ponieważ nie zawierają wartości użyteczności dla stanów zdefiniowanych w modelu ekonomicznym.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, polegającej na przetestowaniu wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, przetestowaniu powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizie poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel. Jako dodatkowy element walidacji wewnętrznej Wnioskodawca wskazał jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych.

Model wnioskodawcy został poddany walidacji wewnętrznej również przez analityków Agencji, w ramach której systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji oraz testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, porównując uzyskane wyniki z wynikami pochodzącymi z innych odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących tego problemu zdrowotnego.

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę odnaleziono analizę HTA ocenianą przez kanadyjską agencję CADTH oraz trzy analizy użyteczności kosztów dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych (brak publikacji pełnotekstowej), gdzie ocenianą interwencją stanowiło zastosowanie T-DM1 w leczeniu adiuwantowym raka piersi: w Stanach Zjednoczonych (Goertz 2019), we Francji (Gherardi 2019) i w Brazylii (Filho 2019). We wszystkich odnalezionych analizach, terapia T-DM1 była strategią efektywną kosztowo względem standardowego trastuzumabu, a w analizach kanadyjskiej i amerykańskiej, Kadcyla była strategią dominującą, tj. interwencją mniej kosztowną i bardziej skuteczną od terapii opcjonalnej (TRAS). Wnioskodawca zauważył, że porównanie kosztów między polską a zagranicznymi analizami jest trudne i wynika z różnic w kosztach jednostkowych leków i świadczeń oraz różnej praktyki klinicznej w zakresie leczenia wznów raka piersi. Inkrementalny efekt zdrowotny T-DM1 w odnalezionych badaniach zawierał się w zakresie od 1,79 do 2,15 QALY; dla porównania, zysk netto ocenianej interwencji w analizie polskiej wyniósł 1,68 QALY.

W ramach uzupełnienia AE Wnioskodawca ponownie przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych w bazie Medline przez Pubmed, do którego nie włączono żadnej publikacji zawierającej opis i wyniki badania ekonomicznego, dotyczącego opłacalności stosowania trastuzumabu emtanzyna na etapie leczenia adiuwantowego.

W dniach 01–02.10.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych i rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla we wnioskowanym wskazaniu. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group (Walia);
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja);
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy);
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre (Belgia);
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia),
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care (Ontario, prowincja Kanady);
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (Szwecja);
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja);
- SÚKL – State Institute for Drug Control (Czechy);
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (Szwecja).

Przy wyszukiwaniu zastosowano następujące słowa kluczowe: Kadcyla i trastuzumab emtansine.

W procesie weryfikacji zidentyfikowano dwie dodatkowe analizy ekonomiczne dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, opublikowane po dacie złożenia wniosku, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE:

Tabela 59. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

| Publikacja | Metodyka | Porównanie | Wynik analizy oceniającego |
|----------------------------|---|--|--|
| CADTH 2020 (Kanada) | <p>Populacja: pacjentki z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością choroby resztkowej po leczeniu przedoperacyjnym z udziałem taksoidu i trastuzumabu.</p> <p>Typ analizy: CUA oraz CEA (model Markowa z 6 stanami, w tym iDFS traktowany jako jeden stan).</p> <p>Perspektywa: płatn ka.</p> <p>Horyzont: dożywotni (51 lat).</p> <p>Dyskontowanie: 1,5%/rok (koszty i wyniki).</p> <p>Użyteczności: <i>KATHERINE</i> (iDFS), literatura (pozostałe stany).</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>KATHERINE</i>.</p> <p>Próg opłacalności: b.d.</p> | <p>Trastuzumab vs. Trastuzumab emtanzyna</p> | <p><u>Perspektywa dożywotnia:</u> ICUR: -1 822 CAD/QALY (T-DM1 – strategia dominująca) Inkrementalny koszt: -3 898 CAD Inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia: 2,59 LYG Inkrementalny efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość: 2,14 QALY</p> <p><u>Perspektywa 40-letnia:</u> ICUR: -1 850 CAD/QALY T-DM1 – strategia dominująca [w oryginalnej publikacji ICUR wyniósł „-1 574 CAD/QALY”, ponieważ koszt został podzielony przez LYG, a nie QALY] Inkrementalny koszt: -3 810 CAD Inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia: 2,42 LYG Inkrementalny efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość: 2,06 QALY</p> <p><u>Perspektywa 10-letnia:</u> ICUR: 17 714 CAD/QALY Inkrementalny koszt: 8 190 CAD Inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia: 0,47 LYG Inkrementalny efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość: 0,46 QALY</p> <p><u>Perspektywa 5-letnia:</u> ICUR: 147 780 CAD/QALY Inkrementalny koszt: 21 060 CAD Inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia: 0,12 LYG</p> |

| Publikacja | Metodyka | Porównanie | Wynik analizy oceniającego |
|------------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| | | | Inkrementalny efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość: 0,15 QALY |
| NICE 2020 (Wielka Brytania) | <p>Populacja: dorosłe pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością choroby resztkowej po leczeniu przedoperacyjnym z udziałem taksoidu i leku anty-HER2.</p> <p>Typ analizy: CUA (model Markowa z 7 stanami, w tym iDFS traktowany jako dwa osobne podstany: w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia adiuwantowego).</p> <p>Perspektywa: płatn ka.</p> <p>Horyzont: dożywotni (51 lat).</p> <p>Dyskontowanie: 3,5%/rok (koszty i wyniki).</p> <p>Użyteczności: <i>KATHERINE</i> (iDFS), literatura (pozostałe stany).</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>KATHERINE</i>.</p> <p>Próg opłacalności: 20 000 GBD.</p> | Trastuzumab vs. Trastuzumab emtanzyna | <p><u>Przy zastosowaniu krzywej wykładniczej:</u> ICER: 5 985 GBD/QALY</p> <p>Zyskane lata życia w ramieniu TRAS: 15,06 LYG Zyskane lata życia w ramieniu T-DM1: 16,42 LYG Inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia: 1,36 LYG</p> <p><u>Przy zastosowaniu preferowanej przez ERG* krzywej gamma:</u> ICER: 7 213 GBD/QALY</p> <p>Zyskane lata życia w ramieniu TRAS: 15,69 LYG Zyskane lata życia w ramieniu T-DM1: 16,98 LYG Inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia: 1,29 LYG</p> |
| TLV 2020 (Szwecja) | <p>Populacja: dorosłe pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością choroby resztkowej po leczeniu przedoperacyjnym z udziałem taksoidu i leku anty-HER2.</p> <p>Typ analizy: CUA (model Markowa z 7 stanami, w tym iDFS traktowany jako dwa osobne podstany: w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia adiuwantowego).</p> <p>Perspektywa: płatn ka.</p> <p>Horyzont: dożywotni (51 lat).</p> <p>Dyskontowanie: 3%/rok (koszty i wyn ki).</p> <p>Użyteczności: <i>KATHERINE</i> (iDFS), literatura (pozostałe stany).</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>KATHERINE</i>.</p> <p>Próg opłacalności: b.d.</p> | Trastuzumab vs. Trastuzumab emtanzyna | <p>ICUR: 86 518 SEK/QALY</p> <p>Całkowity koszt w ramieniu TRAS: 1 125 172 SEK Całkowity koszt w ramieniu T-DM1: 1 248 261 SEK Inkrementalny koszt: 123 089 SEK</p> <p>Lata życia skorygowane o jakość w ramieniu TRAS: 12,91 QALY Lata życia skorygowane o jakość w ramieniu T-DM1: 14,33 QALY</p> <p>Inkrementalny efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość: 1,42 QALY</p> <p>Przy najbardziej konserwatywnych założeniach w analizie wrażliwości, koszt za 1 QALY wyniósł 318 811 SEK.</p> |

* Evidence Review Group

Źródło: Opracowanie własne.

W odnalezionych analizach inkrementalny efekt zdrowotny T-DM1 w postaci lat życia skorygowanych o jakość znajdował się w przedziale od 1,42 QALY do 2,14 QALY; w postaci zyskanych lat życia w zakresie od 1,29 LYG do 2,59 LYG; dla porównania w analizie polskiej efekty te wyniosły: 1,68 QALY i 2,03 LYG.

W Wielkiej Brytanii oraz Szwecji wartość wskaźnika ICER/ICUR znajdowała się w przedziale od ok. 29 730 PLN/QALY (5 985 GBD/QALY, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 02.10.2020 r., wynoszącym 1,00 GBD=4,9674 PLN, 193/A/NBP/2020) do ok. 37 289 PLN (86 518 SEK/QALY, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 02.10.2020 r., wynoszącym 1,00 SEK=0,4310 PLN, 193/A/NBP/2020); dla porównania w analizie polskiej ICUR wyniósł: [] z RSS i [] bez RSS. Jedynie w Kanadzie, w perspektywie dożywotniej (51 lat), T-DM1 jest strategią dominującą, tj. tańszą oraz bardziej skuteczną od trastuzumabu.

W Szkocji, Irlandii, Walii oraz Ontario (prowincja Kanady) aktualnie prowadzona jest ocena złożonych wniosków o refundację leku Kadcyla. Na stronie francuskiej agencji HTA (HAS) dnia 12 czerwca 2020 r. opublikowano pozytywną rekomendację w sprawie refundacji leku Kadcyla w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi z resztkową chorobą inwazyjną piersi i/lub węzłów chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anty-HER2, jednak nie odnaleziono oceny analizy ekonomicznej dla wnioskowanej interwencji.

Ponowne wyszukiwanie, według tej samej strategii, przeprowadzono 13.10.2020 r.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej Wnioskodawca dokonał porównania wyznaczonych w modelu w ramieniu trastuzumabu skojarzonego z chemioterapią (TRAS), odsetków 10-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej oraz mediany czasu przeżycia całkowitego z wyznaczonymi w badaniu *HERA* (Cameron 2017 wraz z suplementem) oraz *BCIRG006* (Slamon 2015).

W przypadku czasu przeżycia bez choroby inwazyjnej, wyniki modelu zestawiono z podgrupami pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi w badaniach *HERA* oraz *BCIRG006*. Nie są to podgrupy zgodne z rozważanym problemem zdrowotnym, czyli podgrupy pacjentek z brakiem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu neoadjuwantowym, jednakże wg Wnioskodawcy są to grupy cechujące się szeroko pojętym podwyższonym ryzykiem nawrotów choroby, co uznano za wystarczający powód do zestawienia wyników modelu z wynikami tych podgrup, w przeciwieństwie do porównania ich bezpośrednio z wynikami całkowitych populacji pacjentek włączonych do powyższych badań.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawione przez Wnioskodawcę 10-letnie odsetki iDFS oraz DFS z modelu oraz odnalezionych badań długookresowych.

Tabela 60. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie iDFS w porównaniu z badaniami *HERA* oraz *BCIRG006*

| Parametr | Model (ramię TRAS) | Cameron 2017 (1 rok stosowania trastuzumabu, grupa z 1-3 zajęтыми węzłami) | Cameron 2017 (1 rok stosowania trastuzumabu, grupa z ≥ 4 zajęтыми węzłami) | Slamon 2015 (grupa z zajęтыми węzłami) |
|---|--------------------|--|---|--|
| 10-letnie odsetki pacjentek bez postępu choroby ¹⁾ | 62,1% | 74,5% | 54,5% | 68,4%–69,6% ²⁾ |

¹⁾ W przypadku modelu wykorzystano wyznaczony w ramieniu TRAS odsetek iDFS, zaś w badaniach *HERA* oraz *BCIRG006* punkt końcowy stanowił odsetek DFS.

²⁾ W zależności od współtowarzyszącej chemioterapii.

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 85.

Osiągane w modelu 10-letnie odsetki iDFS (62%) znajdują się pomiędzy odsetkami z podgrupy pacjentek z czterema lub więcej zajęтыми węzłami chłonnymi z badania *HERA* (54,5%), a wynikami w podgrupie z zajęтыми węzłami badania *BCIRG006* (około 69%).

Wyniki walidacji w tym zakresie wskazują, że długość czasu wolnego od wznowy choroby, wyznaczona w modelu, pokrywa się z wynikami badań długookresowych w podgrupach pacjentek o podwyższonym ryzyku wznowy.

Tabela 61 zawiera zestawienie 10-letni odsetków przeżycia całkowitego w modelu oraz badaniach *HERA* i *BCIRG006*.

Tabela 61. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniami *HERA* oraz *BCIRG006*

| Parametr | Model (ramię TRAS) | Cameron 2017 (grupa ITT) | Slamon 2015 (grupa ITT) |
|---|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| 10-letnie odsetki przeżycia całkowitego | 71,2% | 80,7% | 83,3%–85,9% |

Źródło: *Analiza Ekonomiczna. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 85.

Z powodu niedostępności wyników w podgrupach, do walidacji wykorzystano odsetki przeżycia całkowitego dla całej populacji ITT obydwu badań.

10-letni OS w modelu wyniósł 71,2%, czyli o prawie 10 punktów procentowych mniej niż w badaniu *HERA* (80,7%) i ponad 10 niż w badaniu *BCIRG006* (około 84%). Przy czym Wnioskodawca zwraca uwagę na fakt, że populacja pacjentek uwzględniona w modelu jest populacją, w której rak piersi przebiega w sposób bardziej agresywny niż w ogólnej populacji ITT badań *HERA* oraz *BCIRG006*, więc powyższa obserwacja w żaden sposób nie podważa racjonalności wyników modelu ekonomicznego.

Wnioskodawca nie zidentyfikował opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników analizy w warunkach polskich.

Zakres przeprowadzonej przez Wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

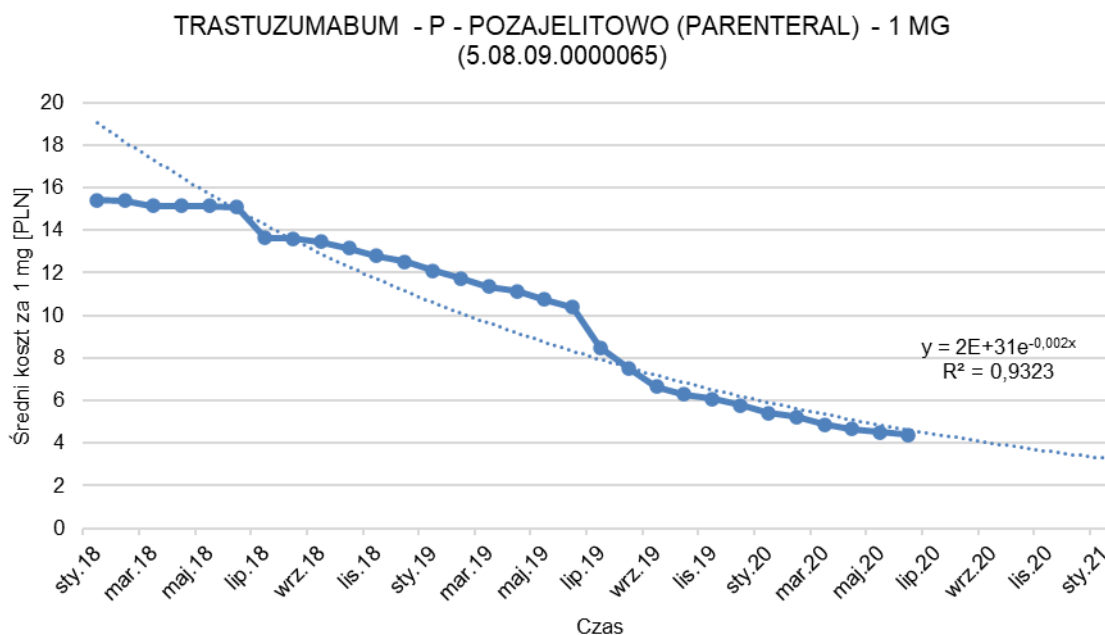
Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja danych wejściowych do modelu Wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

Dnia 04.10.2020 r. otrzymano od MZ wnioski na podstawie art. 241 kodeksu postępowania administracyjnego, w celu usprawnienia pracy i zapobiegania nadużyciom, o uwzględnienie w trakcie realizacji zlecenia cen trastuzumabu dożylnego i trastuzumabu podskórnego, ujawnionych i estymowanych w opracowaniu OT.4320.14.2020 oraz ujawnionych przez NFZ w Komunikacie DGL z dnia 03.09.2020 r. dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r.

W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne z uwzględnieniem nowych cen trastuzumabu w postaci dożylniej i podskórnej.

Wykres 6 przedstawia średni koszt za 1 mg trastuzumabu w postaci dożylniej, stosowanego w ramach programu lekowego na przestrzeni lat 2018–2020, zgodnie z Komunikatem DGL z dnia 03.09.2020 r. dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r. Przeprowadzono również prognozę zmian kosztu substancji do stycznia 2021 r. (rozpoczęcie roku, w którym Wnioskodawca przewiduje wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Kadcyla we wnioskowanym wskazaniu).

Wykres 6. Zmiana średniego kosztu za 1 mg dożylniej postaci trastuzumabu w okresie od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r. oraz jego dalsza prognoza do stycznia 2021 r.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Komunikatu DGL z dnia 03.09.2020 r.

Zgodnie z danymi NFZ średni koszt za 1 mg trastuzumabu sukcesywnie maleje począwszy od stycznia 2018 r. Przy utrzymaniu obserwowanego na powyższym wykresie trendu, można oczekiwać, że w styczniu 2021 r. średni koszt za 1 mg dożylnego trastuzumabu w programach lekowych wyniesie ok. 3,28 PLN.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące kosztu za 1 mg podskórnego i dożylnego trastuzumabu, pochodzące z opracowania OT.4320.14.2020 oraz ich aktualizację. Z przedstawionych danych wynika, że najwyższy koszt za mg został oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ, natomiast najniższy koszt za mg został oszacowany na podstawie danych z przetargów szpitalnych zebranych za okres od 01.01.2020 r. do 15.06.2020 r.

Tabela 62. Średni koszt za 1 mg trastuzumabu w postaci podskórnej i dożylniej

| Substancja czynna i postać | Średni koszt za 1 mg trastuzumabu [PLN/mg] | | | | |
|-------------------------------|--|---|--|---|---|
| | Obwieszczenie MZ na wrzesień 2020 r. | Komunikat DGL za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r. | Prognoza kosztu na styczeń 2021 r. na podstawie Komunikatu DGL | Dane MZ dotyczące przetargu PN-40/20/TM Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie (na podstawie opracowania OT.4320.14.2020) | Przetargi szpitalne z okresu od 01.01.2020 r. do 15.06.2020 r. (na podstawie opracowania OT.4320.14.2020) |
| Trastuzumab, postać podskórna | 6,35 | n.d. | n.d. | n.d. | 5,10 |
| Trastuzumab, postać dożylna | 8,68 | 4,38 | 3,28 | 2,00 | 2,94 |

Źródło: Opracowanie własne.

W obliczeniach własnych uwzględniono rzeczywiste koszty terapii trastuzumabem w postaci dożylniej oraz podskórnej, tj. koszty z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 r.

Ponadto przeprowadzono dodatkowy wariant oszacowań, uwzględniający średnią cenę za 1 mg postaci dożylniej substancji, obliczony na podstawie prognozy kosztu na styczeń 2021 r.

Dodatkowo zaktualizowano ceny pozostałych leków zawartych w modelu Wnioskodawcy (zgodnie z Komunikatem DGL z dnia 03.09.2020 r.) oraz koszty świadczeń, uwzględniając aktualne zarządzenia Prezesa NFZ (Tabela 63, Tabela 64, Tabela 65, Tabela 66, Tabela 67), przyjmując, że średnia wartość punktu w zarządzeniach wynosi 1 PLN. Koszt za świadczenia JGP przyjęto na podstawie pochodzących ze statystyk NFZ średnich wartości poszczególnych hospitalizacji w 2019 r. (jeśli było to możliwe) lub średnich wartości jednostek hospitalizacji w 2019 r.

Tabela 63. Uaktualnione koszty świadczeń uwzględnionych w modelu Wnioskodawcy

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wycena uwzględniona w modelu [PLN] | Aktualna wycena [PLN] | Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń |
|---|---|------------------------------------|-----------------------|---|
| Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego | | | | |
| 5.08.07.0000001 | Hospitalizacja związana z wykonaniem programu | 486,72 | 486,72 | Załącznik Nr 1k do Zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ |
| 5.08.07.0000003 | Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 486,72 | 486,72 | |
| 5.08.07.0000004 | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 | 108,16 | |
| Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi | | | | |
| 5.08.08.0000015 | Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi Zmiana nazwy: Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego HER2+ raka piersi | 1 725,00 | 3210,6 | Załącznik Nr 11 do Zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ |
| Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem raka piersi | | | | |
| 5.30.00.0000012 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 67,00 | 71,00 | Załącznik Nr 4 do Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ |
| 5.30.00.0000017 | W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu | 96,00 | 100,00 | |
| 5.03.00.0000115 | TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego | 274,00 | 274,00 | Załącznik Nr 1b do Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ |
| Świadczenia związane z monitorowaniem i diagnostyką podczas leczenia wznowy uogólnionej | | | | |
| 5.08.07.0000003 | Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 486,72 | 486,72 | Załącznik Nr 1k do Zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ |
| 5.08.07.0000004 | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 | 108,16 | |
| 5.08.05.0000175 | Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 389,92 | 389,92 | Załącznik Nr 1 do Zarządzenia Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ |
| 5.08.05.0000173 | Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii | 111,40 | 111,40 | |

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wycena uwzględniona w modelu [PLN] | Aktualna wycena [PLN] | Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń |
|------------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------|--|
| 5.08.08.0000014 | Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi Zmiana nazwy: Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi | 3 273,00 | 3 273,00 | Załącznik Nr 11 do Zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ |
| 5.08.05.0000008 | Okresowa ocena skuteczności chemioterapii | 270,40 | 270,40 | Załącznik Nr 1j do Zarządzenia Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ |
| Koszty opieki w stanie terminalnym | | | | |
| – | Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym | 12 890,82 | 13 303,33 | AE Kadcyla 2020, za AE Kisqali 2017, wartość podaną na 2017 r. (12 638,06 PLN) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” – 1,020; aktualnie – 1,053 |

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 64. Uaktualnione koszty świadczeń szpitalnych uwzględnionych w modelu Wnioskodawcy

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Średnia wartość hospitalizacji w 2018 r. (model) [PLN] | Liczba hospitalizacji w 2018 r. (model) | Średnia wartość hospitalizacji w 2019 r. [PLN] | Liczba hospitalizacji w 2019 r. | Wartość punktowa – hospitalizacja | Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń |
|--|--|--|---|--|---------------------------------|-----------------------------------|--|
| Koszt leczenia wznowy miejscowej – leczenie chirurgiczne | | | | | | | |
| 5.51.01.0009002 | J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi | 5 781,77 | 15 954 | 7 108,54 | 16 739 | 6 613 | Statystyki NFZ – świadczenia JGP; Załącznik Nr 1 do Zarządzenia Nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ |
| 5.51.01.0009050 | J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż. | 2 830,71 | 1 373 | 3 063,91 | 1 244 | 4 546 | |
| 5.51.01.0009051 | J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż. | 1 100,94 | 4 464 | 1 214,78 | 4 058 | 3 838 | |
| Średnia ważona liczbą hospitalizacji | | 4 636,94 | – | 5 795,15 | – | – | |
| Koszt leczenia wznowy miejscowej – uzupełniająca RTH | | | | | | | |
| 5.07.01.0000023 | Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) | 13 739,73 | 9 262 | 13 195,97 | 6 576 | 11 560 | Statystyki NFZ – katalog świadczeń radioterapii; Załącznik Nr 1d do Zarządzenia Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ |

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 65. Uaktualnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu Wnioskodawcy (świadczenia szpitalne)

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Średnia wartość hospitalizacji w 2016 r. (model) [PLN] | Liczba hospitalizacji w 2016 r. (model) | Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2019 r. [PLN]* | Liczba hospitalizacji w 2019 r. | Wartość punktowa – hospitalizacja | Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń |
|--------------------------------------|---|--|---|---|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| Anemia | | | | | | | |
| 5.51.01.0016005 | S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 4 767,08 | 14832 | 5 402,23 | 11 904 | 3 838 | Statystyki NFZ – świadczenia JGP; Załącznik Nr 1 do Zarządzenia Nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ |
| 5.51.01.0016006 | S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 1 672,57 | 23 943 | 1 721,34 | 22 640 | 650 | |
| 5.51.01.0016007 | S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 517,84 | 17 197 | 580,17 | 16 032 | 353 | |
| Średnia ważona liczbą hospitalizacji | | 2 137,80 | – | 2 225,97 | – | n.d. | |

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Średnia wartość hospitalizacji w 2016 r. (model) [PLN] | Liczba hospitalizacji w 2016 r. (model) | Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2019 r. [PLN]* | Liczba hospitalizacji w 2019 r. | Wartość punktowa – hospitalizacja | Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń |
|--|-------------------------------------|--|---|---|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| Aktualizacja o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” – 1,032 | | 2 206,72 | – | n.d. | – | n.d. | |
| Obwodowa neuropatia czuciowa | | | | | | | |
| 5.51.01.0001031 | A31 Choroby nerwów obwodowych | 1 998,59 | – | 2 195,63 | – | 1 771 | Statystyki NFZ – świadczenia JGP; Załącznik Nr 1 do Zarządzenia Nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ |
| Aktualizacja o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” – 1,032 | | 2 063,02 | – | n.d. | – | n.d. | |
| Uszkodzenia skóry związane z radioterapią | | | | | | | |
| 5.51.01.0009049 | J49 Łagodne choroby dermatologiczne | 1 077,35 | – | 1 183,16 | – | 1 594 | Statystyki NFZ – świadczenia JGP; Załącznik Nr 1 do Zarządzenia Nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ |
| Aktualizacja o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” – 1,032 | | 1 112,08 | – | n.d. | – | n.d. | |

* Ze względu na znaczny spadek średnich wartości hospitalizacji (w PLN) dla wyżej wymienionych świadczeń JGP w statystykach NFZ w latach 2018–2019, niewspółmierny do katalogowych wartości punktowych dla hospitalizacji w zarządzeniach NFZ, wynikający prawdopodobnie ze zmian w sprawozdawczości, przyjęto średnią wartość jednostek hospitalizacji, jako parametr bardziej wiarygodny dla oszacowań. Wyższe średnie wartości jednostek hospitalizacji (w pkt) od katalogowych wartości punktowych, dla poszczególnych świadczeń JGP, mogą wiązać się z uwzględnieniem dodatkowych punktów produktów sumowanych do JGP (np. przetoczenie preparatów krwi i innych substancji) i współczynników korygujących.

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 66. Uaktualnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu Wnioskodawcy (świadczenia ambulatoryjne)

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wycena uwzględniona w modelu [PLN] | Aktualna wycena [PLN] | Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń |
|---|---|------------------------------------|-----------------------|--|
| Zmęczenie | | | | |
| – | – | 0 | 0 | AE Kadcyla 2020, za Ługowska 2012 |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów we krwi | | | | |
| 5.30.00.0000012 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 67,00 | 71,00 | Załącznik Nr 4 do Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ |
| Trombocytopenia | | | | |
| 5.30.00.0000012 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 67,00 | 71,00 | Załącznik Nr 4 do Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ |
| Nadciśnienie | | | | |
| – | – | 872,25 | 900,16 | AE Kadcyla 2020, za AE Zytiga 2015, wartość podaną na 2015 r. (851,82 PLN) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” – 1,024; aktualnie – 1,057 |
| Hipokaliemia | | | | |
| – | – | 763,38 | 787,81 | AE Kadcyla 2020, za AE Zytiga 2015, wartość podaną na 2015 r. (745,50 PLN) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” – 1,024; aktualnie – 1,057 |

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 67. Uaktualnione koszty jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w modelu Wnioskodawcy

| Substancja czynna | Koszt za 1 mg uwzględniony w modelu [PLN/mg] | Aktualny koszt za 1 mg [PLN/mg] | Źródło |
|-----------------------|--|---------------------------------|---|
| Pertuzumab | | | AE Kadcyla 2020 (informacja od Wnioskodawcy, obowiązujący RSS) |
| Trastuzumab i.v. | 6,3400 | 4,3794 | DGL 03/09/2020 |
| | | 2,9400 | Przetargi szpitalne z okresu od 01.01.2020 r. do 15.06.2020 r. (na podstawie opracowania OT.4320.14.2020) |
| | | 3,2788 | Prognoza kosztu na styczeń 2021 r. na podstawie DGL 03/09/2020 |
| Trastuzumab s.c. | | | Przetargi szpitalne z okresu od 01.01.2020 r. do 15.06.2020 r. (na podstawie opracowania OT.4320.14.2020) |
| Trastuzumab emtanzyna | | | AE Kadcyla 2020 (informacja od Wnioskodawcy, obowiązujący RSS) |
| Lapatynib | 0,1935 | 0,1935 | AE Kadcyla 2020 (DGL 28/06/2019) |
| Kapecytabina | 0,0039 | 0,0049 | DGL 03/09/2020 |
| Docetaksel | 0,7753 | 0,7928 | DGL 03/09/2020 |

Źródło: Opracowanie własne.

Średnie koszty i efekty zdrowotne w analizach AOTMiT są przedstawione w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rocznych stóp dyskontowych – odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych. Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano model Wnioskodawcy.

Tabela 68. Zestawienie wyników analizy podstawowej AOTMiT z uwzględnieniem średnich cen za 1 mg trastuzumabu w postaci dożylniej oraz podskórnej, oszacowanych na podstawie danych z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 r., oraz pozostałych zaktualizowanych kosztów

| Parametr | T-DM1 | TRAS | Różnica (T-DM1 vs TRAS) |
|--|--------------|--------------|-------------------------|
| Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu z RSS/bez RSS | | | |
| Koszty lekowe (z uwzględnieniem RSS) [PLN] | | | |
| Koszty lekowe (bez uwzględnienia RSS) [PLN] | | | |
| Koszty administracji i monitorowania [PLN] | 8 483 | 7 348 | 1 135 |
| Koszty monitorowania w stanie iDFS [PLN] | 1 177 | 1 115 | 62 |
| Koszty nawrotów miejscowych [PLN] | 242 | 1 075 | -833 |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN] | 102 | 28 | 75 |
| Koszty leczenia choroby zaawansowanej [PLN] | 49 086 | 98 222 | -49 136 |
| Koszty opieki końca życia [PLN] | 1 871 | 3 359 | -1 488 |
| Całkowite koszty (z uwzględnieniem RSS) [PLN] | | | |
| Całkowite koszty (bez uwzględnienia RSS) [PLN] | | | |
| Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu | | | |
| Liczba lat w stanie iDFS [lata] | 16,24 | 13,44 | 2,80 |
| Całkowite przeżycie [lata] | 16,89 | 14,86 | 2,03 |
| Lata życia skorygowane o jakość [QALY] | 13,27 | 11,60 | 1,68 |
| Wyniki analizy podstawowej z RSS/bez RSS | | | |
| ICUR (z uwzględnieniem RSS) [PLN/QALY] | | | |
| ICUR (bez uwzględnienia RSS) [PLN/QALY] | | | |
| ICER (z uwzględnieniem RSS) [PLN/LYG] | | | |
| ICER (bez uwzględnienia RSS) [PLN/LYG] | | | |

Źródło: Opracowanie własne przy użyciu modelu Wnioskodawcy.

Według obliczeń własnych stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabu jest [redacted] Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] Obie wartości znajdują się [redacted] opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (147 tys. PLN/QALY).

Nowe dane uwzględniono również w analizie progowej dla wnioskowanej technologii, obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Kadcyla, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia komparatora, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce – 147 024 PLN/QALY.

Wartość progowej ceny zbytu netto jest jednakowa dla wariantu z i bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Tabela 69. Wyniki analizy progowej AOTMiT z uwzględnieniem średnich cen za 1 mg trastuzumabu w postaci dożylniej oraz podskórnej, oszacowanych na podstawie danych z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 r., oraz pozostałych zaktualizowanych kosztów

| Prezentacja | Progowa cena zbytu netto [PLN] | Progowa cena brutto [PLN] ¹⁾ |
|--------------------------|--------------------------------|---|
| Kadcyla 1 fiol. a 100 mg | [redacted] | [redacted] |
| Kadcyla 1 fiol. a 160 mg | [redacted] | [redacted] |

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Źródło: Opracowanie własne przy użyciu modelu Wnioskodawcy.

W efekcie uwzględnienia tych samych kosztów dla wszystkich parametrów poza średnią ceną za 1 mg trastuzumabu w postaci dożylniej, obliczonej za pomocą prognozy kosztu na styczeń 2021 r. (na podstawie Komunikatu DGL), odstąpiono od przedstawiania szczegółowych wyników analizy dla tego wariantu oszacowań (nieznaczna różnica jedynie w kategorii kosztów leczenia choroby zaawansowanej). Zestawienie najważniejszych wyników analiz podstawowej i progowej zaprezentowano w Tabeli 70.

Tabela 70. Zestawienie wyników analiz podstawowej i progowej AOTMiT z uwzględnieniem średniej ceny za 1 mg trastuzumabu w postaci dożylniej, obliczonej za pomocą prognozy kosztu na styczeń 2021 r. (na podstawie Komunikatu DGL), oraz pozostałych zaktualizowanych kosztów

| Parametr | T-DM1 | TRAS | Różnica (T-DM1 vs TRAS) |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu z RSS/bez RSS | | | |
| Całkowite koszty (z uwzględnieniem RSS) [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Całkowite koszty (bez uwzględnienia RSS) [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Wyniki analizy podstawowej z RSS/bez RSS | | | |
| ICUR (z uwzględnieniem RSS) [PLN/QALY] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ICUR (bez uwzględnienia RSS) [PLN/QALY] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ICER (z uwzględnieniem RSS) [PLN/LYG] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ICER (bez uwzględnienia RSS) [PLN/LYG] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Wyniki analizy progowej | | | |
| Prezentacja | Kadcyla 1 fiol. a 100 mg | Kadcyla 1 fiol. a 160 mg | |
| Progowa cena zbytu netto [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Progowa cena brutto [PLN] ¹⁾ | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Zmiana względem proponowanej ceny z uwzględnieniem RSS [%] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Zmiana względem proponowanej ceny bez uwzględnienia RSS [%] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Źródło: Opracowanie własne przy użyciu modelu Wnioskodawcy.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowana technologia wykazuje większy potencjał w działaniu przeciwnowotworowym, jednak okupiona jest gorszym profilem bezpieczeństwa, ponadto terapia w grupie komparatora charakteryzuje się skutecznością sięgającą 77,0% (3-letnie iDFS, dla T-DM1 – 88,3%), a w jedynym badaniu, gdzie mediana okresu obserwacji to 41,4 miesiący w ramieniu T-DM1 i 40,9 miesiący w ramieniu trastuzumabu, nie udało się udowodnić istotnie statystycznej różnicy w OS, jako dodatkową opcję rozważano potraktowanie nowego leku jako odpowiednika TRAS i włączenie go do systemu refundacji w ramach wysokości limitu finansowania równego grupie „1082.0 Trastuzumabum”.

W związku z powyższym, uzupełniając przeprowadzono analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (ang. *Cost-Minimization Analysis*, CMA). W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie/jednostkę ocenianego leku, przy której koszty terapii z wykorzystaniem wnioskowanej technologii i koszty zastosowania komparatora są sobie równe.

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez analityków Agencji przyjęto następujące parametry wejściowe przedstawione w Tabeli 71. Ze względu na ograniczenia czasowe, w CMA uwzględniono tylko koszty lekowe wnioskowanej interwencji i komparatora, przyjmując, że wobec teoretycznie jednakowego efektu klinicznego, pozostałe koszty są równe dla dwóch technologii (różnice będą wynikać z zastosowania innych leków w kolejnych liniach leczenia po różnych schematach terapii adiuwantowej). W związku z opisanymi ograniczeniami przedstawiona poniżej analiza minimalizacji kosztów, obejmująca trzy scenariusze oszacowań, ma charakter uproszczony.

Tabela 71. Założenia uwzględnione w CMA

| Nr | Założenie | T-DM1 | | TRAS | | Źródło/ obliczenie |
|-----|---|------------------|------------------|---------------------|----------|--|
| | | 1 fiol. a 100 mg | 1 fiol. a 160 mg | s.c. | i.v. | |
| #1 | Udział w rynku sprzedanej substancji czynnej [%] | ■ | ■ | ■ | ■ | Dane Wnioskodawcy AE Kadcyła 2020; ■ |
| #2 | Średnia masa ciała pacjenta [kg] | ■ | ■ | ■ | ■ | Populacja badania KATHERINE |
| #3 | Częstość podawania dawki podtrzymującej [tyg.] | 3 | 3 | 3 | 3 | ChPL Kadcyła ChPL Herceptin |
| #4 | Liczba podań na rok: dawka nasycająca | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| #5 | Liczba podań na rok: dawka podtrzymująca | 12,64 | 12,64 | 12,70 | 12,70 | Na podst. krzywej TTOT z badania KATHERINE |
| #6 | Dawka nasycająca [mg/kg m.c.] | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 8,00 | ChPL Kadcyła ChPL Herceptin |
| #7 | Dawka podtrzymująca [mg/kg m.c.] | 3,60 | 3,60 | 600,00 | 6,00 | |
| #8 | Dawka nasycająca dla średniej masy ciała pacjenta [mg] | 0,00 | 0,00 | 0,00 | ■ | #2 × #6 |
| #9 | Dawka podtrzymująca dla średniej masy ciała pacjenta [mg] | ■ | ■ | 600,00 [^] | ■ | #2 × #7; [^] ChPL Herceptin |
| #10 | Koszt za opakowanie z RSS [PLN] | ■ | ■ | 3 812,90 | 1 302,74 | Dane Wnioskodawcy AE Kadcyła 2020; Obwieszczenie MZ na 01.09.2020 r. |
| #11 | Koszt za opakowanie bez RSS [PLN] | ■ | ■ | | | |
| #12 | Dawka w jednym opakowaniu [mg] | 100,00 | 160,00 | 600,00 | 150,00 | ChPL Kadcyła ChPL Herceptin |
| #13 | Koszt za 1 mg z RSS [PLN/mg] | ■ | ■ | 6,3548 | 8,6849 | #10 / #12 |
| #14 | Koszt za 1 mg bez RSS [PLN/mg] | ■ | ■ | | | #11 / #12 |

| Nr | Założenie | T-DM1 | | TRAS | | Źródło/ obliczenie |
|-----|---|------------------|------------------|----------|------|-----------------------|
| | | 1 fioł. a 100 mg | 1 fioł. a 160 mg | s.c. | i.v. | |
| #15 | Koszt za 1 cykl leczenia z RSS [PLN/cykl] | | | 3 812,90 | | #9 × #13 |
| #16 | Koszt za 1 cykl leczenia bez RSS [PLN/cykl] | | | | | #9 × #14 |

Źródło: Opracowanie własne.

I. Scenariusz:

Głównym założeniem pierwszego scenariusza porównania kosztów T-DM1 i trastuzumabu jest uwzględnienie tylko kosztów trastuzumabu w postaci dożyłnej ze względu na taką samą drogę podania produktu leczniczego Kadcyla. Ponadto założono, że żadna z pacjentek nie będzie wymagała zastosowania ponownej dawki nasycającej trastuzumabu. Oszacowane koszty całkowite interwencji uwzględniają udziały w sprzedaży poszczególnych prezentacji leków zgodnie z powyższymi założeniami, natomiast dla trastuzumabu i.v. przyjęto wartość 100%. Wyniki I. scenariusza CMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Wyniki I. scenariusza CMA

| Parametr | T-DM1 | | TRAS | Różnica (T-DM1 vs TRAS) |
|--|------------------|------------------|------|----------------------------|
| | 1 fioł. a 100 mg | 1 fioł. a 160 mg | i.v. | |
| Koszt dawek podtrzymujących z RSS [PLN] | | | | |
| Koszt dawek podtrzymujących bez RSS [PLN] | | | | |
| Koszt całkowity dawek podtrzymujących z uwzględnieniem udziałów w rynku poszczególnych prezentacji z RSS [PLN] | | | | |
| Koszt całkowity dawek podtrzymujących z uwzględnieniem udziałów w rynku poszczególnych prezentacji bez RSS [PLN] | | | | |

Źródło: Opracowanie własne.

II. Scenariusz:

Drugi scenariusz porównania kosztów T-DM1 i trastuzumabu uwzględnia dwie drogi podania trastuzumabu (dożylną i podskórną). Ponownie przyjęto założenie, że żadna z pacjentek nie będzie wymagała zastosowania powtórnej dawki nasycającej trastuzumabu. Oszacowane koszty całkowite interwencji uwzględniają udziały w sprzedaży poszczególnych prezentacji leków. Wyniki II. scenariusza CMA przedstawia Tabela 73.

Tabela 73. Wyniki II. scenariusza CMA

| Parametr | T-DM1 | | TRAS | | Różnica (T-DM1 vs TRAS) |
|--|------------------|------------------|------|------|----------------------------|
| | 1 fioł. a 100 mg | 1 fioł. a 160 mg | s.c. | i.v. | |
| Koszt dawek podtrzymujących z RSS [PLN] | | | | | |
| Koszt dawek podtrzymujących bez RSS [PLN] | | | | | |
| Koszt całkowity dawek podtrzymujących z uwzględnieniem udziałów w rynku poszczególnych prezentacji z RSS [PLN] | | | | | |
| Koszt całkowity dawek podtrzymujących z uwzględnieniem udziałów w rynku poszczególnych prezentacji bez RSS [PLN] | | | | | |

Źródło: Opracowanie własne.

III. Scenariusz:

Głównym założeniem trzeciego scenariusza porównania kosztów T-DM1 i trastuzumabu jest uwzględnienie ponownej dawki nasycającej u części pacjentek leczonych trastuzumabem i.v. Założenie to wynika z faktu, że w badaniu *KATHERINE* w ramieniu komparatora podawano dawkę nasycającą trastuzumabu (8 mg/kg m.c. w pierwszym cyklu), jeśli od podania poprzedniej dawki trastuzumabu, w ramach terapii neoadiuwantowej, upłynęło więcej niż 6 tygodni. Ze względu na brak informacji na temat odsetka pacjentek przyjmujących dawkę nasycającą, w scenariuszu u pojedynczej pacjentki przyjęto dawkę leku w pierwszym cyklu jako średnią dawek nasycającej i podtrzymującej (). Oszacowane koszty całkowite interwencji uwzględniają udziały w sprzedaży poszczególnych prezentacji leków. Wyniki III. scenariusza CMA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Wyniki III. scenariusza CMA

| Parametr | T-DM1 | | TRAS | | Różnica (T-DM1 vs TRAS) |
|--|------------------|------------------|------|------|----------------------------|
| | 1 fiol. a 100 mg | 1 fiol. a 160 mg | s.c. | i.v. | |
| Koszt dawki w pierwszym cyklu (średnia dawek: nasycającej i podtrzymującej) [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt dawek podtrzymujących z RSS [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt dawek podtrzymujących bez RSS [PLN] | ■ | ■ | | | ■ |
| Koszt całkowity dawek podtrzymujących z uwzględnieniem udziałów w rynku poszczególnych prezentacji z RSS [PLN] | ■ | | ■ | | ■ |
| Koszt całkowity dawek podtrzymujących z uwzględnieniem udziałów w rynku poszczególnych prezentacji bez RSS [PLN] | ■ | | ■ | | ■ |

Źródło: Opracowanie własne.

Według obliczeń własnych Agencji, przeprowadzonych w ramach trzech scenariuszy porównania kosztów interwencji, stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabu jest ■ Oszacowany koszt inkrementalny w poszczególnych scenariuszach wyniósł:

I. scenariusz:

- w wariantcie z uwzględnieniem wnioskowanego RSS: ■;
- w wariantcie bez uwzględnienia wnioskowanego RSS: ■;

II. scenariusz:

- w wariantcie z uwzględnieniem wnioskowanego RSS: ■;
- w wariantcie bez uwzględnienia wnioskowanego RSS: ■;

III. scenariusz:

- w wariantcie z uwzględnieniem wnioskowanego RSS: ■;
- w wariantcie bez uwzględnienia wnioskowanego RSS: ■.

Zakładając włączenie produktu leczniczego Kadcyla dla wnioskowanego wskazania do systemu refundacji, na poziomie wysokości limitu finansowania dla grupy „1082.0 Trastuzumabum”, koszty na jedną pacjentkę powinny być równe przedstawionym powyżej kosztom leczenia trastuzumabem (w 3 scenariuszach).

Przy powyższych założeniach, ceny zbytu netto za opakowanie leku Kadcyla dla poszczególnych prezentacji powinny wynosić:

Tabela 75. Ceny zbytu netto za opakowanie leku Kadcyla dla poszczególnych prezentacji, dla trzech scenariuszy CMA

| Prezentacja | Progowa cena zbytu netto | Progowa cena brutto ¹⁾ |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| I. scenariusz | | |
| Kadcyla, 1 fiol. a 100 mg [PLN] | ■ | ■ |
| Kadcyla, 1 fiol. a 160 mg [PLN] | ■ | ■ |
| II. scenariusz | | |
| Kadcyla, 1 fiol. a 100 mg [PLN] | ■ | ■ |
| Kadcyla, 1 fiol. a 160 mg [PLN] | ■ | ■ |
| III. scenariusz | | |
| Kadcyla, 1 fiol. a 100 mg [PLN] | ■ | ■ |
| Kadcyla, 1 fiol. a 160 mg [PLN] | ■ | ■ |

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Źródło: Opracowanie własne.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów koniugatu trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcyla) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w horyzoncie dożywotnym (51 lat). Parametry kliniczne uzyskane głównie z badania *KATHERINE*, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie. Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie T-DM1 w miejsce TRAS jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted], odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Dwie wartości znajdują się [redacted] opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Koszty całkowite terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Kadcyla wyniosą [redacted] na jedną pacjentkę w wariancie z uwzględnieniem RSS i [redacted] na jedną pacjentkę w wariancie bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ. Koszty te będą [redacted] od kosztów terapii trastuzumabem w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] bez uwzględnienia RSS.

Wartości progowe cen zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku są jednakowe dla wariantów z/bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka i wynoszą:

- Kadcyla, 1 fiol. a 100 mg: [redacted];
- Kadcyla, 1 fiol. a 160 mg: [redacted].

Ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, analizę przeprowadzono tylko z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności (CUA) jest brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (mediana okresu obserwacji to 41,4 miesiący w ramieniu T-DM1 i 40,9 miesiący w ramieniu trastuzumabu), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Wiąże się to z dużym wpływem stóp dyskontowych na wynik oszacowań, co dodatkowo ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

Relatywnie wysoka skuteczność komparatora i istotnie statystyczna większa toksyczność wnioskowanej interwencji przy wykazanym większym potencjale w działaniu przeciwnowotworowym, [redacted]. Wątpliwość ta może być rozstrzygnięta tylko na podstawie wyniku analizy OS, która – decyzją EMA – powinna być przedłożona przez podmiot odpowiedzialny do 30 czerwca 2024 r. Powyższe może być uzasadnieniem do zastosowania minimalizacji kosztów, tj. akceptacji ceny, przy której koszty leczenia będą jednakowe, lub RSS opartego o efekt i uzależniającego dodatkowy wzrost kosztów od wyników poprawy przeżyć w populacji leczonej.

Dodatkowym ograniczeniem badania przekładającym się na wyniki analizy ekonomicznej jest brak informacji na temat interwencji jakie podjęto u pacjentek po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza w stopniu nasilenia ≥ 3 , które wymagają zwykle specjalistycznego leczenia). Informacje te są niezbędne do szacowania kosztów leczenia tych zdarzeń. Wnioskodawca podjął próbę oszacowania kosztów wynikających z leczenia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów w przynajmniej jednym ramieniu w badaniu *KATHERINE*, jednak w związku powyższym oszacowanie to może być obciążone dużym błędem. W badaniu nie podano również informacji o występowaniu skutków ubocznych, które mogą przekładać się na trwałe konsekwencje zdrowotne, a w efekcie na koszty związane z ich łagodzeniem.

Na oszacowanie kosztów wpływa także spadająca cena komparatora.

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 elektroniczną 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 wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Perspektywa

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP). Przyjęta perspektywa jest zgodna z polskimi wytycznymi HTA.

Horyzont czasowy

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2022 r.).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania koniugatu trastuzumab emtanzyna ze środków publicznych, poprzez objęcie refundacją w ramach zaproponowanego programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) (ICD-10 C50)” oraz dopisanie produktu leczniczego Kadcyla w proponowanym wskazaniu do istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyla podsumowano w Tabeli 76.

Tabela 76. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi

| Warunek refundacji | Opakowanie jednostkowe Kadcyla 100 mg | Opakowanie jednostkowe Kadcyla 160 mg |
|-------------------------------------|---|---|
| Substancja czynna | trastuzumab emtanzyna | |
| Dawka | 100 mg | 160 mg |
| Postać farmaceutyczna | proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji | proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji |
| Zawartość opakowania jednostkowego | 1 fio ka | 1 fio ka |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | w ramach programu lekowego | |
| Cena zbytu netto ¹⁾ | 7 186,00 PLN | 11 498,00 PLN |
| Urzędowa cena zbytu ²⁾ | 7 760,88 PLN | 12 417,84 PLN |
| Cena hurtowa ³⁾ | 8 148,92 PLN | 13 038,73 PLN |
| Grupa limitowa ⁴⁾ | „1082.1, Trastuzumab emtanzyna” | |
| Podstawa limitu | Nie | Tak |
| PDD ⁵⁾ | | |
| Liczba PDD w opakowaniu | 1 | 1 |
| Cena hurtowa / PDD | | |

| Warunek refundacji | Opakowanie jednostkowe Kadcyla 100 mg | Opakowanie jednostkowe Kadcyla 160 mg |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Wysokość limitu finansowania | 8 148,92 PLN | 13 038,73 PLN |
| Poziom odpłatności | Bezpłatny | Bezpłatny |
| Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) | 0,00 PLN | 0,00 PLN |
| Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne | 8 148,92 PLN | 13 038,73 PLN |
| Koszt dziennej terapii ⁶⁾ | 879,81 PLN | 879,84 PLN |
| Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>) | | |

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ W ramach istniejącej grupy limitowej obejmującej koniugat trastuzumab emtanzyna.

⁵⁾ W oparciu o dawkowanie zgodne z wnioskowanym programem lekowym i przyjęcie wagi równej [redacted], równej średniej w badaniu KATHERINE.

⁶⁾ Według ceny zbytu netto i PDD.

Źródło: *Analiza wpływu na budżet płatnika. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.

Scenariusze

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnego statusu refundacyjnego leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji koniugatu trastuzumab emtanzyna ze środków publicznych we wskazaniu do leczenia adiuwantowego HER2-dodatniego raka piersi. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki z populacji docelowej będą otrzymywać klasyczny trastuzumab, który jest finansowany (zarówno w postaci dożylniej i podskórnej) ze środków publicznych w ramach programu „Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem” stanowiącego część programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, i stanowi lek z wyboru w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 77. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu istniejącym

| Strategia leczenia | Rok 1 | Rok 2 |
|-----------------------|--|------------|
| | Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek) | |
| Trastuzumab | 100% | 100% |
| Trastuzumab emtanzyna | 0% | 0% |
| | Liczba nowych pacjentek | |
| Trastuzumab | [redacted] | [redacted] |
| Trastuzumab emtanzyna | [redacted] | [redacted] |

Źródło: *Analiza wpływu na budżet płatnika. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.

Scenariusz nowy



Tabela 78. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)

| Strategia leczenia | Rok 1 | Rok 2 |
|-----------------------|--|-------|
| | Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek) | |
| Trastuzumab | | |
| Trastuzumab emtanzyna | | |
| | Liczba nowych pacjentek | |
| Trastuzumab | | |
| Trastuzumab emtanzyna | | |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.

Dane dotyczące prognozowanej liczby pacjentek objętych programem lekowym z zastosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 79. Prognozowana liczba leczonych w programie w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy

| | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) |
|---|-----------------|-----------------|
| Liczba pacjentek rozpoczynających terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna | | |
| Liczba pacjentek kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich latach | | |
| Łączna liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku | | |
| Średnia liczba leczonych miesięcznie koniugatem trastuzumab emtanzyna | | |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.

Całkowita liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę leku) w programie w drugim roku jest wyższa od liczby nowo włączonych pacjentek, co wynika z kumulacji pacjentek z pierwszego roku (w modelu założono równomierne wchodzenie pacjentek w ciągu roku).

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Analiza BIA zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację stanowią kobiety, które zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” kwalifikują się do leczenia w programie lekowym z zastosowaniem produktu Kadcyla spełniając łącznie poniższe kryteria:

1. histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;
2. nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH);



Oszacowanie liczebności populacji w wariantach podstawowym przeprowadzono w oparciu o schemat przedstawiony na poniższym wykresie.



Źródło: *Analiza wpływu na budżet płatnika. 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*, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s.18.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:



W wariantcie podstawowym całkowita liczba chorych z inwazyjną chorobą resztkową w piersi i (lub) przerzutami w węzłach chłonnych po leczeniu przedoperacyjnym anty-HER2 oszacowana jest na [redacted], co stanowi roczną liczebność populacji docelowej na 2021 rok.

Tabela 80. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant podstawowy)

| Etap oszacowania | Parametr | Liczba (odsetek) | Źródło |
|------------------|------------|------------------|------------|
| 1 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 2 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 3 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 4 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Etap oszacowania | Parametr | Liczba (odsetek) | Źródło |
|--|----------|------------------|--------|
| 5 | | | |
| 6a | | | |
| 6b | | | |
| 7a | | | |
| 7b | | | |
| 8 | | | |
| 9 | | | |
| Roczna liczebność populacji docelowej (2021 rok) | | | |

* Tabela przedstawia zaokrąglone odsetki oraz zaokrąglone wyniki obliczeń; szczegółowe (niezaokrąglone) wartości oraz obliczenia są zawarte w wersji elektronicznej modelu.

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 28-29.

Tabela 81. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant minimalny)

| Etap oszacowania | Parametr | Liczba (odsetek) | Źródło |
|------------------|----------|------------------|--------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| 5 | | | |
| 6a | | | |
| 6b | | | |
| 7a | | | |

| Etap oszacowania | Parametr | Liczba (odsetek) | Źródło |
|--|------------|------------------|------------|
| 7b | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 8 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 9 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Roczna liczebność populacji docelowej (2021 rok) | | [REDACTED] | [REDACTED] |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 74-75.

Tabela 82. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant maksymalny)

| Etap oszacowania | Parametr | Liczba (odsetek) | Źródło |
|--|------------|------------------|------------|
| 1 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 2 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 3 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 4 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 5 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 6a | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 6b | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 7a | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 7b | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 8 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 9 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Roczna liczebność populacji docelowej (2021 rok) | | [REDACTED] | [REDACTED] |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020 s. 75-76.

W kolejnej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanego w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 83. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym

| Parametr | Wartość | Źródło/komentarz |
|--|---|---|
| Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe | | |
| Liczebność populacji docelowej | Rok 1 (2021 r.): ██████████ Rok 2 (2022 r.): ██████████ | Oszacowanie własne na podstawie danych NFZ, publikowanej literatury oraz badania Roche 2016 |
| Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym | ██████████ ██████████ | Założenie własne, zgodne ze stanem aktualnym |
| Udziały rynkowe w scenariuszu nowym | ████████████████████ ████████████████████ | Prognoza własna |
| Tempo włączania pacjentek do leczenia | Równomierne w skali roku (stała miesięczna liczba rozpoczynających leczenie w danym roku) | Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych (oraz brakiem populacji zastanej oczekującej na leczenie) |
| Parametry kosztowe | | |
| Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii | Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną zestawienie parametrów kosztowych zamieszczono w Tabeli 84, natomiast zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono w Tabeli 85 (z RSS) i Tabeli 86 (bez RSS). | AE Kadcyla 2020 |
| Inne parametry | | |
| Data rozpoczęcia refundacji leku Kadcyla w leczeniu DRP | 01.01.2021 | Założenie własne |
| Długość horyzontu czasowego | 2 lata (01.2021-12.2022) | Założenie własne |
| Długość cyklu obliczeniowego modelu | 1 miesiąc | Założenie własne |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 36.

Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących rodzajów bezpośrednich kosztów medycznych różnicujących oceniane technologie medyczne:

- koszty związane z leczeniem adiuwantowym;
 - koszty porównywanych interwencji (trastuzumab emtanzyna; trastuzumab);
 - koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie iDFS i remisji);
- koszty leczenia wznowy raka piersi;
 - koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej);
 - koszty opieki terminalnej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Koszty jednostkowe uwzględnione w analizie są zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 roku.

Zestawienie wartości parametrów dotyczących kosztów i zużycia zasobów w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej przedstawia Tabela 84.

Tabela 84. Zestawienie parametrów kosztowych – analiza podstawowa

| Parametr | Wartość | Źródło/założenie |
|---------------------------------------|--|--|
| Parametry kosztowe | | |
| Koszt koniugatu trastuzumab emtanzyna | ████████████████████ ████████████████████ | Dawkowanie: zgodnie z ChPL Kadcyla i projektem programu lekowego |

| | | |
|---|--|--|
| | | Cena jednostkowa: Dane od wnioskodawcy |
| Koszt trastuzumabu | TRAS s.c.: ██████████ / cykl 21-dn. TRAS i.v.: 2 716,81 PLN / cykl 21-dn. | Dawkowanie: zgodnie z ChPL Herceptin Cena jednostkowa: DGL 31/12/2019 (TRAS i.v.), informacja od wnioskodawcy (TRAS s.c.) |
| Koszty podania leków w programie lekowym | T-DM1: 486,72 PLN / cykl TRAS i.v.: 486,72 PLN / cykl TRAS s.c.: 358,01 zł / cykl 21-dn. | zał. 1 do NFZ 160/2019; UR 22/2019/III |
| Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym | 1 725,00 PLN / rok | Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.9 (zał. 2. do NFZ 160/2019) |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | Koszty / 1 pacjentkę: 98,35 PLN (T-DM1), 26,49 PLN (TRAS) | Szczegółowe omówienie w AE Kadcyla 2020 |
| Miesięczny koszt monitorowania w stanie iDFS | 43,17 PLN (lata 1-2); 5,58 PLN (lata 3-5) | Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS |
| Miesięczny koszt monitorowania w leczeniu wznowy miejscowej | 88,83 PLN | Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS |
| Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji | 5,58 PLN (lata 1-2) | Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS |
| Koszt leczenia wznowy miejscowej raka piersi | 1 531 PLN (za miesiąc) | Szczegółowe omówienie w AE Kadcyla 2020 |
| Koszt leczenia wznowy uogólnionej raka piersi (mBC) | ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ | Szczegółowe omówienie w AE Kadcyla 2020 |
| Koszt opieki końca życia | 12 890,82 PLN | AE Kisqali 2017, zaktualizowane o CPI |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 35.

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE Kadcyla 2020). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne miesiące od rozpoczęcia terapii adiuwantowej (z zastosowaniem T-DM1 lub TRAS) mnożono przez liczbę pacjentek rozpoczynających leczenie w danych miesiącach (model w formie przepływu populacji). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT.

Na podstawie analizy ekonomicznej (AE Kadcyla 2020) przygotowano zestawienie oszacowań niedyskontowanych kosztów płatnika ponoszonych na leczenie jednej pacjentki w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W skład kosztów uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów bezpośrednich, zarówno ponoszonych w trakcie leczenia adiuwantowego (nabycie i podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia, leczenie AEs), remisji choroby (monitorowanie) jak i po wystąpieniu wznowy (pierwsza i druga linia leczenia systemowego, opieka terminalna). Rozkład kosztów refundacji produktu Kadcyla jest zgodny z przebiegiem podstawowej krzywej czasu trwania leczenia T-DM1 w modelu ekonomicznym (AE Kadcyla 2020).

W poniższych tabelach przedstawiono kolejno zestawienie oszacowań kosztów T-DM1 z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka i bez RSS, w kolejnych miesiącach terapii.

Tabela 85. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów T-DM1 (z RSS) w kolejnych miesiącach terapii

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego | T-DM1 (z RSS) | | | | | | |
|---|---------------|---------------------------------------|--------------|---|-----------------|-------------------|--------|
| | Ref. Kadcyla | Podanie / monit. / diagn. w programie | Leczenie AEs | Monitorowanie w okresie wolnym od choroby | Leczenie wznowy | Opieka terminalna | Razem |
| 1 | ██████ | ██████ | ██ | ██ | █ | █ | ██████ |
| 2 | ██████ | ██ | █ | ██ | █ | █ | ██████ |
| 3 | ██████ | ██████ | █ | ██ | █ | █ | ██████ |

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego | T-DM1 (z RSS) | | | | | | |
|---|---------------|---------------------------------------|--------------|---|-----------------|-------------------|-------|
| | Ref. Kadcyla | Podanie / monit. / diagn. w programie | Leczenie AEs | Monitorowanie w okresie wolnym od choroby | Leczenie wznowy | Opieka terminalna | Razem |
| 4 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 5 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 6 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 7 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 8 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 9 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 10 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 11 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 12 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 13 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 14 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 15 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 16 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 17 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 18 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 19 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 20 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 21 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 22 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 23 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 24 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. Kadcyla® (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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 64-65.

Tabela 86. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów T-DM1 (bez RSS) w kolejnych miesiącach terapii

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego | T-DM1 (bez RSS) | | | | | | |
|---|-----------------|---------------------------------------|--------------|---|-----------------|-------------------|-------|
| | Ref. Kadcyla | Podanie / monit. / diagn. w programie | Leczenie AEs | Monitorowanie w okresie wolnym od choroby | Leczenie wznowy | Opieka terminalna | Razem |
| 1 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 3 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 4 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 5 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 6 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 7 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 8 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 9 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 10 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 11 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 12 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 13 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 14 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 15 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 16 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 17 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego | T-DM1 (bez RSS) | | | | | | |
|---|-----------------|---------------------------------------|--------------|---|-----------------|-------------------|-------|
| | Ref. Kadcyla | Podanie / monit. / diagn. w programie | Leczenie AEs | Monitorowanie w okresie wolnym od choroby | Leczenie wznowy | Opieka terminalna | Razem |
| 18 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 19 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 20 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 21 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 22 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 23 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 24 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 65-66.

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej (przedstawione w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”). W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej w obliczeniach wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej w zakresie czasu trwania terapii. Przyjęto, że długość cyklu wynosi 21 dni, przy czym max liczba cykli T-DM1 w analizie podstawowej wynosi średnio 12,64 cykli (zgodnie z podstawową krzywą czasu leczenia T-DM1 w AE Kadcyla 2020). Przy czym czas stosowania terapii adiuwantowej produktem leczniczym Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) trwa około 9 miesięcy, w zależności od uprzedniego leczenia neoadiuwantowego.

Produkt leczniczy Kadcyla jest finansowany ze środków publicznych od 1 stycznia 2020 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (załącznik B.9 do MZ 20/12/2019).

Obecne warunki refundacji produktu Kadcyla zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w Tabeli 87.

Tabela 87. Aktualne warunki refundacji leku Kadcyla (program lekowy B.9)

| Nazwa i zawartość opakowania | Kod EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności) |
|---|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|
| Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji | 05902768001044 | 7 760,88 PLN | 8 148,92 PLN | 8 148,92 PLN | 0 PLN (bezpłatnie) |
| Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji | 05902768001051 | 12 417,84 PLN | 13 038,73 PLN | 13 038,73 PLN | 0 PLN (bezpłatnie) |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s.15.

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania koniugatu trastuzumab emtanzyna ze środków publicznych o proponowany program lekowy „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) (ICD-10 C50)”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zawierają instrument dzielenia ryzyka,

[Redacted text]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w horyzoncie czasowym uwzględniającym dwa lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Obecnie wnioskowana technologia nie jest stosowana we wnioskowanym wskazaniu, ale stosuje się ją w populacji pacjentów chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 88. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|--|-------|--------|
| Populacja, w której będzie stosowany wnioskowany lek | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | |
| Populacja docelowa wskazana we wniosku | | |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Wnioskodawcy.

Wydatki płatnika publicznego w ramach analizy podstawowej, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka przedstawia poniższa tabela.

Tabela 89. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS

| Scenariusz | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) |
|---|-------------------|-----------------|
| Całkowite wydatki w populacji docelowej [PLN] | | |
| Scenariusz istniejący | | |
| Scenariusz nowy | | |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | | |
| Wydatki na refundację produktu Kadcyla w leczeniu adiuwantowym [PLN] | | |
| Scenariusz istniejący | 0 | 0 |
| Scenariusz nowy | Kadcyla 100 mg | |
| | Kadcyla 160 mg | |
| | Kadcyla – łącznie | |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | Kadcyla 100 mg | |
| | Kadcyla 160 mg | |
| | Kadcyla – łącznie | |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 38.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego,

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla we wnioskowanym programie, wynosi kolejno w scenariuszu nowym oraz 0 PLN w scenariuszu istniejącym. Łączna wartość udzielonych rabatów na zakup produktu Kadcyla w ramach instrumentu dzielenia ryzyka, tj. różnica między wartością refundacji produktu Kadcyla w wariantach bez RSS i z RSS, wynosi kolejno

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy z pominięciem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Kadcyla.

Tabela 90. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS

| Scenariusz | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) |
|--|-----------------|-----------------|
| Całkowite wydatki w populacji docelowej [PLN] | | |
| Scenariusz istniejący | | |

| | | | |
|---|-------------------|---|---|
| Scenariusz nowy | | | |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | | | |
| Wydatki na refundację produktu Kadcyla w leczeniu adiuwantowym [PLN] | | | |
| Scenariusz istniejący | | 0 | 0 |
| Scenariusz nowy | Kadcyla 100 mg | | |
| | Kadcyla 160 mg | | |
| | Kadcyla – łącznie | | |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | Kadcyla 100 mg | | |
| | Kadcyla 160 mg | | |
| | Kadcyla – łącznie | | |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 39-40.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla, wynosi kolejno [redacted] w scenariuszu nowym oraz 0 PLN w scenariuszu istniejącym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 91. 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 | Populację docelową zdefiniowano zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego PL. Z uwagi na brak bezpośrednich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi w Polsce. [redacted] Niektóre założenia wykorzystane do oszacowania przez Wnioskodawcę populacji docelowej zawierają założenia konserwatywne, które mogą zaburzać prawidłowość oszacowań. [redacted] Uwagi dot. liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2021-2022). W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Kadcyla w horyzoncie pierwszych dwóch lat (pierwszego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją) od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji koniugatu trastuzumab emtanzyna we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych jest to wystarczający przedziału czasu do ustalenia równowagi na rynku. |
| 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 | - |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim [redacted] w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę miały skrajne założenia związane z udziałem rynkowym koniugatu trastuzumab [redacted] oraz [redacted]. Jest to konserwatywne założenie z punktu widzenia praktyki klinicznej i możliwości systemu ochrony zdrowia w Polsce. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w tym zakresie. |
| 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 analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto leczenie trastuzumabem, obecnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”. W analizie Wnioskodawcy uwzględniono koszty wyżej wymienionej terapii (TRAS s.c i TRAS i.v.), w porównaniu do kosztów wnioskowanej terapii (T- DM1). |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ? | Struktura sprzedaży poszczególnych fiolek leku Kadcyla została oszacowana na podstawie danych dotyczących łącznej liczby sprzedanych fiolek od stycznia 2013 do września 2015 roku w krajach tj.: Szwajcaria, Holandia, Austria, Czechy, Polska, Węgry, Niemcy, Słowacja, Chorwacja, Rumunia, Litwa, Estonia, Izrael, Włochy, Hiszpania, Belgia, Francja, Dania, Portugalia, Szwecja, Grecja, Finlandia, Norwegia, Wielka Brytania, Irlandia. Na przyszłą sprzedaż wpływa również liczba pacjentów populacji docelowej. Wnioskodawca w oszacowaniu populacji docelowej uwzględnił dane z NFZ, przedstawione w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii” (MPZ 2018). Dane NFZ pozyskane przez pracowników Agencji różniły się w zakresie liczby pacjentów otrzymujących terapię neoadiuwantową z rozróżnieniem na jej rodzaj. To spowodowało wzrost liczebności populacji docelowej. Uwagi dot. liczebności populacji docelowej zawarto w rozdziale oraz 6.3.3 „Obliczenia własne Agencji”. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | – |
| 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 | Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej – „1082.1, Trastuzumab emtanzyna”, poprzez rozszerzenie wskazań refundacyjnych o wskazanie zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) (ICD-10: C50)”. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. Na podstawie oszacowań analizy wrażliwości wyróżniono warianty skrajne – minimalny i maksymalny, również z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. |

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

Ograniczenia wg Wnioskodawcy:**Ograniczenia wg analityków Agencji:**

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane pochodzące z różnych źródeł. Wykorzystano dane m.in. z [redacted]. Podczas zawężania populacji opierano się na wielu danych oszacowanych przez Wnioskodawcę, co w rezultacie mogło się przełożyć na błędy w oszacowaniu liczebności populacji docelowej.
- Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -15% do +21% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z udziałem rynkowym koniugatu trastuzumab emtanzyna [redacted] oraz ceną produktu Kadcyla [redacted].
- Wprowadzenie nowego leku ograniczy możliwości zastosowania leków generycznych, które mają coraz niższą cenę.
- Rzeczywiste koszty leczenia działań niepożądanych możliwych po zastosowaniu terapii są niedoszacowane, albo ich wartość została zaniżona.
- W związku z wykorzystaniem w analizie BIA wyników analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy BIA.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami UPL. Dodatkowo patrz komentarz analityczny – rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

Liczebność populacji docelowej

Z uwagi na brak bezpośrednich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi w Polsce, za punkt wyjścia do oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej przyjęto dane dotyczące zapadalności na raka piersi ogółem, dostępne w dwóch źródłach [redacted]

Średnia przyjęta do obliczeń to założenia własne Wnioskodawcy, na których opierają się pozostałe oszacowania dotyczące liczebności populacji. Z uwagi na niedostępność niektórych danych, w części przypadków zastosowano założenia konserwatywne. Ze względu na ograniczoną dostępność danych, ograniczenia odnalezionych źródeł danych oraz konieczność przyjęcia szeregu założeń w celu odzwierciedlenia kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego, uzyskane wyniki mogą odbiegać od rzeczywistości.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości uwzględnił liczbę nowych zachorowań na raka piersi w wariancie minimalnym i maksymalnym. Założenie minimalnej i maksymalnej zachorowalności na raka piersi powodowało niewielką, 10% zmianę inkrementalnych wydatków.



Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia w tym zakresie. Z uwagi na różnice w danych, dotyczących pacjentów leczonych neoadiuwantowo, liczba oszacowanej populacji docelowej uległa zmianie. Wartość populacji docelowej w 2021 rok oszacowano na poziomie **1 338** pacjentów.

Struktura modelu

Rozszerzenie wskazań do stosowania produktu leczniczego transtuzumab emtanzyna, a przez to wprowadzenie na rynek preparatu Kadcyla, który może zostać refundowany w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2, prawdopodobnie doprowadzi do zmniejszenia udziałów rynkowych obecnie stosowanego w tym wskazaniu produktu leczniczego tj. transtuzumab. Wątpliwe są jednak założenia Wnioskodawcy, [redacted] Powodem tego mogą być poważne zdarzenia niepożądane, które występują częściej podczas stosowania T-DM1. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych wpływa na jakość życia pacjentów i może prowadzić do przerwania terapii. Dla wielu pacjentów transtuzumab jest skuteczną formą leczenia.

Badanie na którym oparto wnioskowanie na temat skuteczności leczenia produktem Kadcyla (badanie kliniczne KATHERINE) nadal trwa, więc jest obarczone błędem zmiany wyników.

Tempo włączania pacjentek do leczenia powinno być równomierne w skali roku, tak jak założył Wnioskodawca, uzasadniając to bieżącym diagnozowaniem chorych oraz brakiem populacji zastanej oczekującej na leczenie.

Dawkowanie T-DM1 w populacji docelowej jest określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego i wynosi 3,6 mg/kg masy ciała pacjenta. W przypadku wystąpienia skutków ubocznych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia pacjent może przerwać terapię Kadcyla i powrócić do leczenia trastuzumabem.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej – „1082.1, Trastuzumab emtanzyna”, poprzez rozszerzenie wskazań refundacyjnych o wskazanie zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) (ICD-10: C50)”. Biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji zasadne jest, że lek zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej.

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej (przedstawione w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”).

Koszty terapii alternatywnej stosowanej obecnie w leczeniu raka piersi w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu tj. transtuzumab są znacząco niższe niż koszty wnioskowanej terapii. Po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej wydatki płatnika wzrosną w porównaniu do aktualnie ponoszonych. Wyniki analizy wpływu na budżet zależą przede wszystkim od rozpowszechnienia terapii produktem Kadcyla. Ograniczeniem wielkości wydatków byłoby umożliwienie stosowania produktu leczniczego Kadcyla w II linii leczenia, wyłączenie wśród pacjentów u których leczenie transtuzumabem okaże się nieskuteczne.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnienia kryteria ustawowe. Poziom odpłatności został określony jako lek bezpłatny, z uwagi na to, że produkt ma udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu i ma być stosowany w ramach programu lekowego.

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka związany jest z obniżeniem ceny hurtowej brutto leku, po której płatnik go nabędzie.

Wpływ większości parametrów na wyniki analizy testowano w analizie wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono założenia dotyczące wariantów analizy wrażliwości oraz wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS lub bez RSS.

Założenia wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawia Tabela 92.

Tabela 92. Założenia wariantów analizy wrażliwości

| Lp. | Wariant AW | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości | Komentarz / źródło oszacowania w AW |
|-----|--|--|--|---|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | Liczba nowych zachorowań na raka piersi – min. | 20 720 (2016 r.) | 18 615 (2016 r.) | Zapadalność wg KRN |
| 4 | Liczba nowych zachorowań na raka piersi – max. | | 22 824 (2016 r.) | Zapadalność rejestrowana wg NFZ (MPZ 2018) |
| 5 | Max liczba cykli T-DM1 | Średnio 12,64 (zgodnie z podstawową krzywą czasu leczenia T-DM1 w AE Kadcyla 2020) | 14 | Maksymalna liczba cykli w badaniu KATHERINE |
| 6 | Udziały rynkowe T-DM1 – min. | | | |
| 7 | Udziały rynkowe T-DM1 – max. | | | |
| 8 | Odsetek chorych bez pCR – min. | 54% (po TRAS+CTH) 43% (po PERT+TRAS+CTH) | 49% (po TRAS+CTH) 36% (po PERT+TRAS+CTH) | na podstawie górnej granicy 95% dla pCR (metaanaliza własna badań włączonych do przeglądu Mahajan 2019) |
| 9 | Odsetek chorych bez pCR – max. | | 58% (po TRAS+CTH) 50% (po PERT+TRAS+CTH) | na podstawie dolnej granicy 95% dla pCR (metaanaliza własna badań włączonych do przeglądu Mahajan 2019) |
| 10 | Technologia opcjonalna - TRAS s.c. | Technologia opcjonalna - TRAS s.c. lub i.v., udziały: TRAS s.c. – 72% TRAS i.v. – 28% | TRAS s.c. – 100% TRAS i.v. – 0% | Założenie skrajne |
| 11 | Technologia opcjonalna - TRAS i.v. | | TRAS s.c. – 0% TRAS i.v. – 100% | Założenie skrajne |
| 12 | Analiza z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego (leki, podanie, monitorowanie i diagnostyka, leczenie AEs) | Uwzględnienie kosztów zarówno w okresie leczenia, jak i po zakończeniu leczenia (w tym leczenie po wystąpieniu nawrotu raka piersi, opieka terminalna) | Uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego | Założenie własne; wariant z uwzględnieniem wyłącznie kosztów ponoszonych w ramach programu lekowego |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 47–48.

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty skrajne dotyczące [redacted] liczby nowych zachorowań na raka piersi, maksymalnej liczby cykli T-DM1, udziałów rynkowych T-DM1, odsetka chorych bez pCR, ale również technologii opcjonalnej – TRAS s.c. i technologia opcjonalna – TRAS i.v.. Wzięto pod uwagę również analizę z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego. Do każdego z wariantów oszacowano wydatki płatnika w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, a także wydatki inkrementalne oraz wydatki na refundację leku Kadcyla. Wydatki zostały oszacowane w horyzoncie dwuletnim. W analizie wrażliwości uwzględniono instrument dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka lub bez RSS przedstawia poniższa tabela.

Tabela 93. Wyniki analizy wrażliwości

| Wariant | Wydatki płatnika [PLN] | uwzględnienie RSS | | bez uwzględnienia RSS | |
|--|------------------------------|-------------------|--------|-----------------------|--------|
| | | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Wariant podstawowy | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Liczba nowych zachorowań na raka piersi – min. | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Liczba nowych zachorowań na raka piersi – max. | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Max liczba cykli T-DM1 | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Udziały rynkowe T-DM1 – min. | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Udziały rynkowe T-DM1 – max. | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Odsetek chorych bez pCR – min. | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |

| Wariant | Wydatki płatnika [PLN] | uwzględnienie RSS | | bez uwzględnienia RSS | |
|---|------------------------------|-------------------|--------|-----------------------|--------|
| | | I rok | II rok | I rok | II rok |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Odsetek chorych bez pCR – max. | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Technologia opcjonalna - TRAS s.c. | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Technologia opcjonalna - TRAS i.v. | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |
| Analiza z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego | Scenariusz istniejący | | | | |
| | Scenariusz nowy | | | | |
| | Wydatki inkrementalne | | | | |
| | Wydatki na ref. leku Kadcyla | | | | |

Źródło: Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 48–54.

Analiza wrażliwości uwzględniającej RSS:

Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -15% do +21% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z udziałem rynkowym koniugatu trastuzumab emtanzyna (zmiana od -15% do +21%) oraz [redacted]. Umiarkowany wzrost dwuletnich wydatków inkrementalnych zaobserwowano w wariancie z założeniem maksymalnej liczby cykli T-DM1 (wzrost o 15%) oraz w wariancie z maksymalnym odsetkiem chorych z chorobą resztkową (wzrost o 12%). Analogicznie, w przypadku założenia w oszacowaniu populacji minimalnego odsetka chorych nie uzyskujących pCR po leczeniu przedoperacyjnym, wydatki inkrementalne spadają o 13% względem oszacowania podstawowego. Zmiana wyniku podstawowego w pozostałych wariantach nie przekraczała 10%. W szczególności, założenie minimalnej i maksymalnej zachorowalności na raka piersi powodowało niewielką, 10% zmianę inkrementalnych wydatków. Podobnie, przyjęcie skrajnych udziałów trastuzumabu w postaci podskórnej i dożylniej powodowało zmianę inkrementalnych wydatków dwuletnich od -1% do +2%.

Warianty skrajne minimalny i maksymalny (z RSS):

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariancie minimalnym wynoszą [redacted] [redacted] inkrementalne wydatki są niższe o [redacted] względem oszacowania podstawowego.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariancie maksymalnym wynoszą kolejno [redacted] [redacted]. Łącznie w horyzoncie dwuletnim (2021-2022 r.), inkrementalne wydatki są wyższe o [redacted] względem oszacowania podstawowego.

Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS:

Wpływ poszczególnych wariantów na względną zmianę wydatków inkrementalnych jest bardzo zbliżony jak w analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyla – inkrementalne wydatki płatnika zmieniały się w granicach od -15% do 21% względem oszacowania podstawowego, a warianty odpowiedzialne za największą zmianę wyników pokrywały się z analizą z uwzględnieniem RSS. Jednakże można zauważyć, że wydatki płatnika bez uwzględniania RSS, są znacząco wyższe niż w analizie uwzględniającej RSS.

Warianty skrajne minimalny i maksymalny (bez RSS):

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno [redacted] [redacted] Łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2021-2022 r.), inkrementalne wydatki są niższe o [redacted] względem oszacowania podstawowego.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym wynoszą kolejno [redacted] [redacted] Łącznie w horyzoncie dwuletnim, inkrementalne wydatki są wyższe o [redacted] względem oszacowania podstawowego.

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym zostały przedstawione w rozdz. 6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływałyby w wysokim stopniu na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia własne Agencji w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej oraz wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczby nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi (C.50) w Polsce opierało się na danych z Map Potrzeb Zdrowotnych z 2018 roku (dotyczących danych z 2016 roku) oraz na danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2016 roku (zgodnie z założeniami Wnioskodawcy). Zapadalność rejestrowaną, czyli każde pierwszorazowe pojawienie się pacjenta w systemie, oszacowano na podstawie danych z *MPZ 2018* na 24,14 tys. nowych rozpoznań w zakresie nowotworów piersi (C.50 i D.05). Aby oszacować wyłącznie liczbę nowotworów C.50 posłużono się danymi KRN, odnośnie nowych zachorowań na D.05 Rak *in situ* sutka. W 2016 roku na raka D.05 zachorowały 1073 osoby. Sumując populacje chorych na raka C.50 i D.05, zapadalność wynosiła 19 688 osoby. Udział rozpoznań raka *in situ* (D.05) w łącznej liczbie nowotworów piersi wynosi 5,45%. Szacowana zapadalność rejestrowana NFZ na inwazyjnego raka piersi (C.50) w 2016 r. wynosi zatem 22 824 przypadki. Natomiast zgodnie z danymi KRN z 2016 roku takich pacjentów było 18 615. Uśredniając powyższe dane, szacowana zapadalność na inwazyjnego raka piersi (C.50) w Polsce w 2016 r. wynosi 20 720. Liczbę nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi przeliczono na pierwszy rok horyzontu analizy wpływu na budżet (2021 r.), zakładając średnioroczny wzrost zachorowalności w latach 2016–2022 na poziomie 0,93%.

Tabela 94. Oszacowanie populacji chorych na inwazyjnego raka piersi (C.50) w Polsce

| Rok | Liczebność populacji | Zmiana liczebności w ciągu roku, po uwzględnieniu średniorocznego wzrostu zachorowalności na poziomie 0,93% rocznie |
|------|----------------------|---|
| 2016 | 20 720 | – |
| 2017 | 20 913 | 192,97 |
| 2018 | 21 107 | 194,77 |
| 2019 | 21 304 | 196,59 |
| 2020 | 21 502 | 198,42 |
| 2021 | 21 703 | 200,26 |
| 2022 | 21 905 | 202,13 |

Źródło: Opracowanie własne.

Przy powyższych założeniach, prognozowana liczba nowych zachorowań na raka piersi (C.50) w 2021 r. w Polsce wyniesie 21 703 osób, natomiast w 2022 r. – 21 905 osób.

Z bazy NFZ, udostępnionej Agencji, analitycy odfiltrowali dane dotyczące liczby pacjentów, którzy w ramach programu lekowego „B.9 Leczenie raka piersi” otrzymali substancję czynną trastuzumab (5.08.09.0000065 lub 5.08.09.0000140), z podziałem na dodatkowo zastosowany pertuzumab, zgodnie z kryteriami włączenia do populacji we wnioskowanym wskazaniu. W poniższej tabeli zestawiono dane na lata 2016–2019.

Tabela 92. Oszacowanie populacji leczonej neoadiuwantowo

| Populacja leczona neoadiuwantowo | Rok | | | |
|---|--------|--------|--------|--------|
| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Liczba pacjentów leczonych pertuzumabem | 4 | 31 | 55 | 69 |
| Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem | 109 | 810 | 1068 | 1009 |
| Łączna liczba pacjentów | 113 | 841 | 1123 | 1078 |
| Odsetek pacjentów leczonych pertuzumabem w łącznej liczbie pacjentów | 3,54% | 3,69% | 4,90% | 6,40% |
| Odsetek pacjentów leczonych trastuzumabem w łącznej liczbie pacjentów | 96,46% | 96,31% | 95,10% | 93,60% |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Koszty w przeliczeniu na populację docelową

Dane wejściowe do modelu uległy zmianie w zakresie liczebności populacji docelowej, kosztów jednostkowych leków oraz świadczeń zgodnie z Tabelą 63, Tabela 64, Tabela 65, Tabela 66, Tabela 67 w Rozdziale 5.3.4. Pozostałe parametry tj. udziały rynkowe w scenariuszu nowym oraz tempo włączania pacjentek do leczenia pozostały bez zmian, zgodnie z założeniami Wnioskodawcy.

W oszacowaniu wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentek produktem leczniczym Kadcyla w scenariuszu nowym uwzględniono dwie ceny trastuzumabu. Pierwszy wariant dotyczył prognozowanej ceny trastuzumabu i.v. na styczeń 2021 roku (3,28 PLN/mg). Kolejny zakładał cenę trastuzumabu w postaci dożylny na poziomie 2,94 PLN/mg, zgodnie z kosztami z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 roku.

Scenariusz istniejący jest zgodny ze stanem aktualnym [redacted].
Również został on przedstawiony w dwóch wariantach uwzględniających różne ceny trastuzumabu i.v.:

- I. wariant – prognozowana cena na styczeń 2021 roku (3,28 PLN/mg);
- II. wariant – cena z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 roku (2,94 PLN/mg).

Analicyści Agencji przy oszacowaniu wydatków ponoszonych przez płatnika opierali się na modelu obliczeniowym Wnioskodawcy, dołączonym do raportu w postaci pliku Excel.

Oszacowane wydatki NFZ uwzględniają koszty: leczenia adjuwantowego (T-DM1; TRAS), podania leków, diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia adjuwantowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania w stanach zdrowotnych, leczenia wznowy raka piersi oraz opieki terminalnej.

Wyniki scenariusza istniejącego w dwóch wariantach przedstawiono w Tabeli 95.

Tabela 95. Oszacowanie wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie populacji docelowej w scenariuszu istniejącym

| | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) |
|----------------------|-----------------|-----------------|
| Wariant I | | |
| T-DM1 [PLN] | ■ | ■ |
| TRAS [PLN] | ■ | ■ |
| Łącznie [PLN] | ■ | ■ |
| Wariant II | | |
| T-DM1 [PLN] | ■ | ■ |
| TRAS [PLN] | ■ | ■ |
| Łącznie [PLN] | ■ | ■ |

Źródło: Opracowanie własne przy użyciu modelu Wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono oszacowanie wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej w scenariuszu nowym w dwóch wariantach.

I. Wariant – cena trastuzumabu 3,28 PLN/mg

Tabela 96. Oszacowanie wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie populacji docelowej w scenariuszu nowym, z uwzględnieniem RSS i bez RSS, dla wariantu I

| | | Koszty z RSS [PLN] | | Koszty bez RSS [PLN] | |
|---|---------------------------|--------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) |
| T-DM1 | Koszt całkowity | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | w tym refundacja Kadcyla: | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | Kadcyla 100 mg | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | Kadcyla 160 mg | ■ | ■ | ■ | ■ |
| TRAS | | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie | | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | | ■ | ■ | ■ | ■ |

Źródło: Opracowanie własne przy użyciu modelu Wnioskodawcy.

II. Wariant – cena trastuzumabu 2,94 PLN/mg

Tabela 97. Oszacowanie wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie populacji docelowej w scenariuszu nowym, z uwzględnieniem RSS i bez RSS, dla wariantu II

| | | Koszty z RSS | | Koszty bez RSS | |
|---|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) |
| T-DM1 | Koszt całkowity | | | | |
| | w tym refundacja Kadcyla: | | | | |
| | Kadcyla 100 mg | | | | |
| | Kadcyla 160 mg | | | | |
| TRAS | | | | | |
| Łącznie | | | | | |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | | | | | |

Źródło: Opracowanie własne przy użyciu modelu Wnioskodawcy.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego:

I. wariant:

- o z uwzględnieniem RSS: [redacted];
- o bez uwzględnienia RSS: [redacted];

II. wariant:

- o z uwzględnieniem RSS: [redacted];
- o bez uwzględnienia RSS: [redacted].

6.4. Komentarz Agencji

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami UPL. Dodatkowo patrz komentarz analityczny – rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

Objęcie refundacją leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Wnioskodawca prognozuje, że w przypadku uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, [redacted]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla we wnioskowanym programie, z uwzględnieniem RSS wynosi kolejno [redacted] w scenariuszu nowym.

Natomiast prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego, związany z finansowaniem terapii lekiem Kadcyla w populacji docelowej, w przypadku nie uwzględnienia RSS (bez RSS), wyniesie w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [redacted]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla, bez uwzględnienia RSS wynosi kolejno [redacted] w scenariuszu nowym.

Różnica między wartością refundacji produktu Kadcyla w wariantach bez RSS i z RSS, wynosi kolejno [redacted]

Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z kosztem koniugatu trastuzumab emtanzyna. Zdaniem Wnioskodawcy wydatki inkrementalne powinny zmniejszać się w dalszych latach wskutek kumulacji oszczędności związanych z leczeniem wznów raka piersi.

Komparatorem dla produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) jest trastuzumab. Jest on do tej pory najskuteczniejszą dostępną formą leczenia, we wnioskowanym wskazaniu. Trastuzumab jest bardziej efektywny kosztowo niż wnioskowana terapia, ponieważ jego cena jest znacząco niższa. Od 2018 roku obserwuje się znaczący spadek ceny trastuzumabu. W styczniu 2018 roku koszt 1mg trastuzumabu podawanego dożylnie wynosił 15,42 PLN, natomiast w lipcu 2020 roku jego cena obniżyła się do 4,20 PLN, zatem jest to istotny spadek ceny o 73%. Szczegółowe dane przedstawiające średni koszt za 1 mg trastuzumabu w postaci podskórnej i dożylniej zostały przedstawione w podrozdziale 5.3.4. Obliczenia własne Agencji. Koszty z przetargów szpitalnych z pierwszej połowy 2020 r. wykazały, że rzeczywiste koszty terapii trastuzumabem są jeszcze niższe i wynoszą 5,1 PLN/mg w postaci podskórnej oraz 2,94 PLN/mg w postaci dożylniej.

[redacted] Sposobem na obniżenie całościowych kosztów leczenia adjuwantowego jest zmniejszenie ilości pacjentów, którzy po leczeniu chirurgicznym mają dodatnie marginesy pooperacyjne i przez to kwalifikują się do zastosowania u nich kosztownego leczenia adjuwantowego. Zasadne byłoby przeprowadzenie analiz dodatknych marginesów pooperacyjnych, z uwzględnieniem różnic pomiędzy ośrodkami.

Poważne zdarzenia niepożądane występują częściej podczas stosowania T-DM1. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych wpływa na jakość życia pacjentów i może prowadzić do przerwania terapii. Koszty poważnych działań niepożądanych wpływają na koszt ogólny terapii wnioskowanym lekiem.

Sz szczególnie zainteresowani nową terapią mogą być pacjenci u których leczenie transtuzumabem nie jest skuteczne.

Dodatkowo patrz komentarz zawarty w rozdz. 4.3. Komentarz Agencji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że refundacja produktu leczniczego Kadcyla we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Horyzont czasowy analizy racjonalizacyjnej jest zgodny z horyzontem przyjętym w analizie wpływu na budżet i obejmuje okres od zakładanego wejścia w życie wnioskowanej decyzji refundacyjnej (1 stycznia 2021 r.) do końca okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla produktu Kadcyla w rozważanym wskazaniu (31 grudnia 2022 r.) tj. okres dwuletni.

W przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu Kadcyla we wnioskowanym wskazaniu prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniesie kolejno [redacted] – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS; jest to kwota, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki wynikające z decyzji o refundacji produktu Kadcyla w rozważanym wskazaniu, nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

Proponowane przez Wnioskodawcę rozwiązanie racjonalizacyjne polega na [redacted]

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wynosi [redacted] rocznie.

Tabela 98. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia proponowanego rozwiązania

| Scenariusz | Wydatki płatnika na leki refundowane na liście A |
|---|--|
| Stan aktualny (aktualne warunki refundacji na liście A) | [redacted] |
| Stan po wprowadzeniu proponowanego rozwiązania | [redacted] |
| Uwolnione środki [zł] | [redacted] |

Źródło: Analiza racjonalizacyjna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 8.

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z podjęcia decyzji o refundacji produktu Kadcyla, oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanego mechanizmu racjonalizacyjnego, zamieszczono w Tabeli 99. Przyjęto założenie, że kwoty oszczędności związane z proponowanym mechanizmem w kolejnych latach będą stałe.

Tabela 99. Bilans wydatków płatnika

| Horyzont czasowy | Przyrost wydatków [PLN] | Uwolnione środki [PLN] | Bilans wydatków [PLN] |
|------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| Rok 2021 | | | |
| Rok 2022 | | | |

Źródło: Analiza racjonalizacyjna. Kadcyla® (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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020, s. 9.

Wygenerowane potencjalne oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów i wydatków płatnika wynikający z wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet z RSS, związanych z refundacją produktu Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Uwagi dotyczące analizy racjonalizacyjnej:

Analitycy Agencji odtworzyli proces zaproponowany przez Wnioskodawcę, w ramach analizy racjonalizacyjnej. Weryfikacja Agencji potwierdziła wysokość oszacowanych przez Wnioskodawcę oszczędności.

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Kadcyla.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz komentarz analityczny – rozdz. 3.1.2.3 „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniach 01–02.10.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla we wnioskowanym wskazaniu. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- AWMMSG – All Wales Medicines Strategy Group (Walia);
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja);
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy);
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre (Belgia);
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia),
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care (Ontario, prowincja Kanady);
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (Szwecja);
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja);
- SÚKL – State Institute for Drug Control (Czechy);
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (Szwecja).

Przy wyszukiwaniu zastosowano następujące słowa kluczowe: Kadcyla i trastuzumab emtansine. Nie wyszukiwano rekomendacji dla leku Kadcyla w ramach obecnie finansowanego ze środków publicznych wskazania tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksoidem, w połączeniu lub oddzielnie.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 doniesień nt. wystąpienia przez firmę Roche z wnioskami o refundację produktu leczniczego Kadcyla w poszczególnych krajach, w tym 4 dokumenty dot. decyzji w sprawie refundacji leku zgodnie z wnioskowanym rozszerzeniem wskazania.

Pozytywne rekomendacje dla leku Kadcyla wydało kanadyjskie CADTH, angielskie NICE, szwedzkie TLV oraz francuskie HAS. Dodatkowo na stronie AWMMSG odnaleziono informację, że produkt Kadcyla spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. W Szkocji, Irlandii, Walii oraz Ontario (prowincja Kanady) aktualnie prowadzona jest ocena złożonych wniosków o refundację leku.

Ponowne wyszukiwanie, według tej samej strategii, przeprowadzono 13.10.2020 r.

Tabela 100. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna)

| Organizacja | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------------------------|---|---|
| AWMSG 2020 (Walia) | W monoterapii, w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej w piersi i/lub węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anty-HER2. | Produkt spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE (Technology appraisal guidance [TA632]). |
| CADTH 2020 (Kanada) | W leczeniu uzupełniającym chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, u których występuje choroba resztkowa, po przedoperacyjnym leczeniu systemowym. Lek Kadcyla należy kontynuować przez 14 cykli lub do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Jeżeli leczenie produktem Kadcyla zostanie przerwane w przypadku wystąpienia toksyczności, leczenie trastuzumabem może być kontynuowane do ukończenia jednego roku terapii w kierunku HER2. | Komitet zaleca refundację trastuzumabu emtanzyna (T-DM1) w leczeniu uzupełniającym chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi po przedoperacyjnym leczeniu systemowym. Leczenie należy kontynuować maksymalnie przez 14 cykli lub do progresji choroby, lub niedopuszczalnej toksyczności. <u>Uzasadnienie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Komitet dokonał tej rekomendacji, ponieważ uznał, że leczenie uzupełniające trastuzumabem emtanzyna może przynieść dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu do trastuzumabu, na podstawie klinicznie istotnej poprawy przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej oraz przeżycia wolnego od wznowy odległej. Pozostała niepewność pod względem |

| Organizacja | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------------------------|---|---|
| | | <p>wyników ważnych dla podejmowania decyzji, takich jak przeżycie całkowite (OS), z uwagi na niedojrzałość danych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komitet uznał, że oceniana terapia jest efektywna kosztowo. |
| NCPE 2020 (Irlandia) | <p>W monoterapii, w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej w piersi i/lub węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anti-HER2.</p> | <p>Wstępny/szybki przegląd zakończony: 27.02.2020 r. <u>Wyniki wstępnego/szybkiego przeglądu:</u></p> <p>Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny klinicznej i ekonomicznej efektywności leczenia trastuzumabem emtanzyna w porównaniu z obecnym standardem opieki.</p> |
| NICE 2020 (Wielka Brytania) | <p>Leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej w piersi lub w węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anti-HER2.</p> | <p>Trastuzumab emtanzyna jest rekomendowany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja dla leczenia uzupełniającego u dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej w piersi lub w węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anti-HER2.</p> <p>Jest rekomendowany tylko wtedy, gdy firma dostarcza trastuzumab emtanzyna zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie uzupełniające ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu raka po operacji. Trastuzumab jest leczeniem uzupełniającym dla osób z chorobą bez przerzutów do węzłów chłonnych lub z przerzutami do węzłów chłonnych. Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem w chemioterapii jest leczeniem uzupełniającym w przypadku choroby z przerzutami do węzłów chłonnych, ale nie w przypadku choroby bez przerzutów do węzłów chłonnych. Trastuzumab emtanzyna byłby alternatywnym leczeniem uzupełniającym dla osób z chorobą bez przerzutów do węzłów chłonnych lub z przerzutami do węzłów chłonnych. • Dowody z badań klinicznych pokazują, że u osób z resztkową chorobą inwazyjną po leczeniu neoadiuwantowym i zabiegach chirurgicznych trastuzumab emtanzyna wydłuża czas wolny od choroby w porównaniu z samym trastuzumabem. Nie jest wiadome, czy trastuzumab emtanzyna wydłuża czas życia ludzi, ponieważ ostateczne wyniki badań nie są jeszcze dostępne. Pośrednie porównanie u osób z chorobą z przerzutami do węzłów sugeruje, że trastuzumab emtanzyna wydłuża czas do progresji raka w porównaniu z pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem z chemioterapią, ale jest to niepewne, ponieważ istnieją różnice między populacjami w dwóch badaniach. • Szacunki opłacalności mieszczą się w tym, co NICE uważa za dopuszczalne w kwestii wykorzystania zasobów NHS. Dlatego zaleca się trastuzumab emtanzyna. |
| TLV 2020 (Szwecja) | <p>Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością choroby resztkowej po leczeniu przedoperacyjnym z udziałem taksoidu i leku anti-HER2.</p> | <p>Kadcyla w monoterapii jest wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej w piersi i (lub) węzłach chłonnych, po neoadiuwantowym leczeniu celowanym HER2 opartym na taksanach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TLV uważa, że ciężkość stanu chorobowego jest wysoka dla badanej grupy pacjentów. • TLV uważa, że alternatywą dla produktu Kadcyla jest leczenie uzupełniające trastuzumabem. • Skuteczność i bezpieczeństwo uzupełniającego leczenia produktem leczniczym Kadcyla w porównaniu z trastuzumabem oceniano w randomizowanym badaniu III fazy KATHERINE, obejmującym 1486 pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadiuwantowym. Wykazano, że Kadcyla zapewnia statystycznie istotnie dłuższy czas przeżycia bez choroby inwazyjnej (IDFS) w porównaniu z trastuzumabem. • Produkt leczniczy Kadcyla ma uzgodnioną cenę, która nie jest dostępna dla TLV, ponieważ jest objęta klauzulą poufności. Dlatego dokumentacja konsekwentnie podaje cenę za lek firmy. • Cena leku Kadcyla stosowanego w modelu wynosi około 43 000 SEK za dawkę/cykl (21 dni). Kadcyla jako leczenie uzupełniające jest podawana maksymalnie przez 14 cykli. W analizie szacuje się, że różnica kosztów między tymi dwoma rodzajami leczenia wynosi około 460 000 SEK. Jednak wyższy koszt leku, jaki wiąże się z lekiem Kadcyla, jest rekompensowany przez fakt, że pacjenci leczeni produktem Kadcyla doświadczają mniej nawrotów, a zatem nie mają takiej samej potrzeby dalszego leczenia. |

| Organizacja | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • TLV szacuje, że pacjenci leczeni produktem Kadcyla zyskują średnio około 1,42 QALY w porównaniu z pacjentami leczonymi trastuzumabem. Oznacza to koszt za 1 QALY poniżej 100 000 SEK. • Ponieważ ekstrapolowany czas w modelu jest długi, naturalne jest, że w analizie występują niepewności. Są one głównie związane z założeniami dotyczącymi pozostałej względnej przewagi efektu, prawdopodobieństw przejścia między różnymi stanami zdrowia i późniejszego czasu trwania leczenia. TLV przeprowadziło najbardziej konserwatywne analizy wrażliwości, w których koszt za 1 QALY nie przekracza 320 000 SEK. • Wnioski zawarte w analizie mogą ulec zmianie, jeśli warunki, na których opiera się dotychczasowa ocena, zmienią się w decydujący sposób. |
| HAS 2020 (Francja) | W monoterapii, w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej w piersi i/lub węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anty-HER2. | <p>Opinia na korzyść refundacji leczenia uzupełniającego u dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi z inwazyjną chorobą resztkową piersi i/lub węzłów chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anty-HER2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie wyższości leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w porównaniu ze standardowym leczeniem trastuzumabem w zakresie klinicznie istotnego punktu końcowego w postaci przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (HR=0,50 95% CI [0,39; 0,64]; p <0,0001) w otwartym badaniu III fazy, <p>i pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego, aby stwierdzić, że Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) ma przewagę nad trastuzumabem pod względem tego wyniku, • zwiększonej toksyczności w porównaniu z trastuzumabem, w szczególności związanej w większą liczbą zdarzeń niepożądanych stopnia =3 (25,7% vs. 15,4%) lub która doprowadziła do przerwania leczenia (18,0% vs. 2,1%) i zidentyfikowanych istotnych zagrożeń (w tym hepatotoksyczność, trombocytopenia, krwotoki i neuropatie obwodowe), • braku danych dowodzących lepszej jakości życia, <p>Komisja uważa, że Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR III) w porównaniu z trastuzumabem w zakresie leczenia uzupełniającego u dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej w piersi i/lub węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anty-HER2.</p> <p>Wobec braku szczegółowych danych klinicznych w innych sytuacjach, w szczególności w przypadku braku inwazyjnej choroby resztkowej lub guza w stadium T1a/bN0 przed chemioterapią neoadiuwantową, korzyści ze stosowania leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) nie zostały ustalone i nie jest on alternatywą dla trastuzumabu w tych szczególnych przypadkach.</p> |
| Ontario 2020 (prowincja Kanady) | Leczenie uzupełniające wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej po neoadiuwantowym leczeniu taksanem i trastuzumabem. | W trakcie weryfikacji. |
| SMC 2020 (Szkocja) | W monoterapii, w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej w piersi i/lub węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym z udziałem taksoidu i leku anty-HER2. | W trakcie weryfikacji. Termin publikacji: 07.12.2020 r. |

Źródło: Opracowanie własne.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 101. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Austria | Tak | Refundacja szpitalna bez ograniczeń | ■ |
| Belgia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Bułgaria | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Chorwacja | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Cypr | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Czechy | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Dania | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Estonia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Finlandia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Francja | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Grecja | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Hiszpania | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Holandia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Irlandia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Islandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | ■ |
| Liechtenstein | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Litwa | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Luksemburg | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Łotwa | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Malta | Nie dotyczy | Nie dotyczy | ■ |
| Niemcy | Tak | Refundacja szpitalna bez ograniczeń | ■ |
| Norwegia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Portugalia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Rumunia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Słowacja | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Słowenia | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Szwajcaria | Tak | Refundacja szpitalna bez ograniczeń | ■ |
| Szwecja | Tak | Refundacja szpitalna bez ograniczeń | ■ |
| Węgry | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Wielka Brytania | Nie | Nie dotyczy | ■ |
| Włochy | Nie | Nie dotyczy | ■ |

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: 12.10.2020 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) jest finansowany w 4 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. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.04.2020 r., znak: PLR.4500.36.2020.20.MO, PLR.4500.37.2020.20.MO, 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001044,
- Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05902768001051,

w ramach programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)”.

Problem zdrowotny

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

W 2017 r. zarejestrowano w Polsce 18 529 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 670 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2017 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Dotychczas w Polsce widoczny był trend wzrostowy zapadalności na raka piersi, przy równoczesnym spadku współczynnika śmiertelności. Dane z 2016 i 2017 roku są nieco odmienne, ponieważ zauważa się niewielki spadek liczby zachorowań w porównaniu do roku poprzedniego, natomiast liczba zgonów zaczęła wzrastać.

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

Według Wnioskodawcy „(...) w Polsce aktualną praktyką, refundowaną terapią, która zostanie zastąpiona przez wnioskowane leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna, jest leczenie adiuwantowe trastuzumabem, stanowiące kontynuację okołoperacyjnego leczenia anty-HER2 rozpoczętego jako neoadiuwant.” Komparator wskazany przez Wnioskodawcę uznano za zasadny. Stanowi on aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, jest refundowany w Polsce i został wybrany zgodnie z polskimi wytycznymi HTA.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne III fazy (*KATHERINE*) opisane w publikacji *von Minckwitz 2019*. Dodatkowo odnaleziono 3 abstrakty z doniesień konferencyjnych przedstawiające wyniki uzupełniające dla próby *KATHERINE*: *Schneeweiss 2019*; *Mano 2019* oraz *Untch 2019*.

Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z wynikami pierwszej przeprowadzonej analizy *interim* odnotowano łącznie 98 zgonów – 42 (5,7%) w grupie T-DM1 oraz 56 (7,5%) w grupie TRAS. Różnica ryzyka zgonu nie była IS: HR = 0,70 (0,47; 1,05), p = 0,0848.

Jakość życia

Ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-BR23. Nie odnotowano zmian istotnych klinicznie (zmian wyników punktowych kwestionariusza o co najmniej 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej) dla średniej punktacji wykorzystanych w badaniu skal. We wszystkich domenach, poza oceną zmęczenia, odnotowano istotnie większe ryzyko klinicznie istotnego pogorszenia podczas terapii T-DM1 (ryzyko było wyższe o 20%-36%).

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

Zgodnie z analizą Wnioskodawcy, IS wyższe ryzyko zdarzeń definiujących chorobę inwazyjną występowało w grupie pacjentów przyjmujących TRAS niż z w grupie przyjmującej TDM-1: HR = 0,50 (0,39; 0,64), $p < 0,001$. Trzyletnie IDFS w grupie T-DM1 wyniosło 88,3% oraz 77,0% w grupie TRAS (95% CI: b.d.).

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami definiującymi chorobę inwazyjną, dla których różnice w wynikach osiągnęły IS, były: odległe nawroty choroby: 10,5% – T-DM1 oraz 15,9% – TRAS: RR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,86); $p = 0,0024$ oraz nawroty lokoregionalne: 1,1% – T-DM1 oraz 4,6% – TRAS: RR = 0,24 (95% CI: 0,11; 0,50); $p = 0,0002$.

Wyniki analiz w podgrupach wskazały na IS mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń definiujących chorobę inwazyjną w grupie pacjentek przyjmujących T-DM1 w porównaniu do pacjentek w grupie TRAS. IS i zbliżone wyniki odnotowano w dwóch podgrupach:

- pacjenci wyróżnieni pod względem stanu receptorów hormonalnych:
 - HR+: HR = 0,50 (95% CI: 0,33; 0,74);
 - HR- : HR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,67);
- pacjenci wyróżnieni pod względem stanu zajęcia węzłów chłonnych po terapii neoadiuwantowej:
 - z zajęтыми węzłami chłonnymi: HR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,71);
 - bez zajętych węzłów chłonnych: HR = 0,44 (95% CI: 0,28; 0,68).

Ponadto, IS były różnice wyników w 3 grupach badanych wyróżnionych pod względem stanu regionalnych węzłów chłonnych w momencie zabiegu: ypN0, ypN1 oraz ypN2; w 3 grupach badanych wyróżnionych pod względem statusu guza pierwotnego w momencie zabiegu chirurgicznego: ypT1 i ypT1c, ypT2 oraz ypT3; w grupie pacjentek, które otrzymywały trastuzumab bez dodatkowego leku anty-HER2 w ramach terapii neoadiuwantowej; w 3 grupach pacjentek wyróżnionych pod względem wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu: chorzy z nieoperacyjnym rakiem piersi, chorzy z operacyjnym rakiem piersi oraz chorzy z operacyjnym rakiem piersi ypN+ HR+; a także w 2 grupach pacjentek wyróżnionych pod względem wieku: chorzy w wieku <40 lat oraz chorzy w wieku 40-64 lat.

Dodatkowe wyniki dla podgrup wyróżnionych na podstawie rasy, regionu, statusu guza pierwotnego (ocena kliniczna przy rozpoznaniu), stanu regionalnych węzłów chłonnych (ocena kliniczna przy rozpoznaniu) i typu zabiegu chirurgicznego wskazały na zmniejszenie ryzyka IDFS w grupie T-DM1 w porównaniu do chorych w grupie TRAS. Brak IS różnic został odnotowany we wszystkich wymienionych rasach poza białą oraz dla statusu cT4, cT4a, cT4b, cT4c i cT4d guza pierwotnego (w ramach oceny przy rozpoznaniu) i statusu cN3, cNX regionalnych węzłów chłonnych.

W eksploracyjnej analizie ryzyka wystąpienia IDFS w podgrupach wyróżnionych ze względu na schemat leczenia anty-HER2 oraz obecność lub brak antracyklin w ramach terapii neoadiuwantowej we wszystkich podgrupach ryzyko było niższe w grupie TDM-1. Wyniki były IS.

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (definicja poszerzone – STEEP)

W grupie przyjmującej T-DM1 u 13,2% pacjentek odnotowano zdarzenia spełniające kryteria poszerzonej definicji IDFS, natomiast w grupie leczonej TRAS wskazane zdarzenia odnotowano u 22,5% pacjentek. Różnica ta była IS: HR = 0,51 (95% CI: 0,40; 0,66). Natomiast trzyletnie IDFS było większe o 10,8 punktów procentowych u chorych w grupie przyjmującej TDM-1 w porównaniu do grupy chorych otrzymujących TRAS : 87,7% (85,2%; 90,2%) vs 76,9% (73,7%; 80,1%).

Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Ryzyko wystąpienia zdarzenia DFS, w tym nieinwazyjnego raka piersi było niższe u pacjentek przyjmujących T-DM1 (12,8%) w porównaniu do pacjentek przyjmujących TRAS (22,5%). Różnica była IS: HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,68). Trzyletnie DFS w grupie leczonej TDM-1 było większe o 10,5 punktów procentowych i wyniosło 87,4% (95% CI: 84,9%; 89,9%), natomiast w grupie pacjentek przyjmujących trastuzumab – 76,9% (95% CI: 73,6%; 80,1%).

Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS)

Niższe ryzyko wystąpienia wznowy odległej odnotowano w grupie chorych przyjmujących TDM-1 (10,5%) w porównaniu do grupy przyjmującej TRAS (16,3%). Różnice były istotne statystycznie: HR = 0,60 (95%CI: 0,45; 0,79). Trzyletnie DRFS wyniosło 89,7% (95% CI: 87,4%; 92,0%) oraz 83,0% (95% CI: 80,1%; 85,9%) odpowiednio w grupach T-DM1 i TRAS.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane występowały IS częściej podczas terapii T-DM1.

Ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia było IS wyższe w grupie T-DM1. Zgodnie z badaniem *KATHERINE* do najczęstszych przyczyn przerwania terapii TDM-1 należały:

- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi;
- zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej;
- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej;
- obwodowa neuropatia czuciowa oraz
- zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

W grupie TRAS najczęstszą przyczyną przerwania terapii była zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

Nie stwierdzono IS różnic między analizowanymi terapiami w ocenie AEs prowadzących do zgonu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kadcyla

Zgodnie z podsumowaniem profilu bezpieczeństwa stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($u > 0,5\%$ pacjentów) były krwawienia, gorączka, małopłytkowość, duszność, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) były: nudności, zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok, ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz, małopłytkowość i neuropatia obwodowa. Większość zgłoszonych działań niepożądanych było w 1. lub 2. stopniu nasilenia toksyczności. Najczęstszymi ($> 2\%$) działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz, niedokrwistość, neutropenia, zmęczenie i hipokaliemia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną: czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) oraz czas całkowitego przeżycia (OS). W głównej mierze dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *KATHERINE*. Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (mediana okresu obserwacji to 41,4 miesiące w ramieniu T-DM1 i 40,9 miesiące w ramieniu trastuzumabu), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Wiąże się to z dużym wpływem stóp dyskontowych na wynik oszacowań, co dodatkowo ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabu jest [redacted] Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] Obie wartości znajdują się [redacted] opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (147 tys. PLN/QALY).

Z uwagi na fakt, że w analizie klinicznej uwzględniono badanie RCT *KATHERINE*, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (koniugat trastuzumab emtanzyna) nad refundowanym komparatorem (trastuzumab) w oparciu o punkt końcowy w postaci czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Dla wnioskowanej technologii Wnioskodawca przeprowadził analizę progową. Wartość progowej ceny zbytu netto jest jednakowa dla wariantu z i bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka. [redacted]

Wartości progowe cen zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku są jednakowe dla wariantów z/bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka i wynoszą:

- Kadcyla, 1 fiol. a 100 mg: [REDACTED];
- Kadcyla, 1 fiol. a 160 mg: [REDACTED].

Z uwagi na relatywnie wysoką skuteczność komparatora i fakt, że w badaniu nie wykazano istotnie statystycznych różnic w wynikach zdrowotnych w oparciu o istotny klinicznie punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego (OS), jednocześnie wskazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla leku Kadcyla – RR=1,58 (95% CI: 1,16; 2,15), p=0,0041, NNH=22 (95% CI: 13; 66) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia – RR=8,63 (95% CI: 5,11; 14,57), p<0,0001, NNH=7 (95% CI: 6; 8), analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko, że w świetle braku bezpośrednich dowodów wskazujących na wydłużenie przeżycia u pacjentów stosujących produkt leczniczy Kadcyla, [REDACTED], analiza Wnioskodawcy powinna przedstawiać uzupełniający wariant analizy wrażliwości oparty o analizę minimalizacji kosztów dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, ze szczególnym uwzględnieniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Definicja populacji docelowej wskazana w analizie Wnioskodawcy została przyjęta zgodnie z zapisami UPL. Dodatkowo patrz komentarz analityczny – rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

Z uwagi na brak bezpośrednich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi w Polsce, za punkt wyjścia do oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej w analizie Wnioskodawcy przyjęto dane dotyczące zapadalności na raka piersi ogółem, dostępne w dwóch źródłach [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w horyzoncie czasowym uwzględniającym dwa lata obowiązywania decyzji refundacyjnej. [REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, [REDACTED]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 PLN w scenariuszu istniejącym. Łączna wartość udzielonych rabatów na zakup produktu Kadcyla w ramach instrumentu dzielenia ryzyka, tj. różnica między wartością refundacji produktu Kadcyla w wariantach bez RSS i z RSS, wynosi kolejno [REDACTED].

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 PLN w scenariuszu istniejącym.

Dodatkowo patrz komentarz zawarty w rozdz.6.3 „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz komentarz analityczny - rozdz. 3.1.2.3 „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W sprecyzowanych wskazaniach (szczegóły przedstawiono w rozdz. 9. AWA „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”) pozytywne rekomendacje dla leku Kadcyla wydało kanadyjskie CADTH, angielskie NICE, szwedzkie TLV oraz francuskie HAS. Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, że produkt Kadcyla spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. W Szkocji, Irlandii, Walii oraz Ontario (provincia Kanady) aktualnie prowadzona jest ocena złożonych wniosków o refundację leku.

11.1. Odpowiedzi na pytania zadane we wniosku Ministerstwa Zdrowia

Nawiązując do pytań Ministerstwa Zdrowia zamieszczonych we wniosku z dnia 6 kwietnia 2020 r. o numerach: PLR.4500.36.2020.20.MO oraz PLR.4500.37.2020.20.MO, dotyczących zastosowania trastuzumabu emtanzyna w terapii pacjentów z progresją po leczeniu pooperacyjnym T-DM1, a także leczenia trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w ramach programu B.9., opierając się na opiniach ekspertów dziedzinowych (patrz Tabela 20), Agencja odpowiada co następuje:

Pytanie 1. „Czy pacjentki, które byłyby leczone trastuzumabem emtanzyna we wczesnym raku piersi w terapii pooperacyjnego raka piersi w ramach wspólnego programu lekowego B.9. powinny mieć możliwość ponownej kwalifikacji do programu B.9. w celu leczenia trastuzumabem emtanzyna w przerzutowym raku piersi?”

Część ekspertów, pomimo braku wiarygodnych dowodów naukowych o odpowiedniej wartości, świadczących o korzyściach z powtórnego wykorzystania trastuzumabu emtanzyny w leczeniu przerzutowego raka piersi, stwierdziła, że wyżej wskazane pacjentki powinny mieć możliwość ponownej kwalifikacji do programu B.9. (Opinia Dr n. med. Wiesława Bał) jeżeli od czasu wcześniejszego leczenia upłynęło powyżej 12 miesięcy (Opinia Dr n. med. Joanny Streb, Dr n. med. Beaty Jagielskiej, Dr n. med. Michała Wiśniewskiego).

Pytanie 2. „Czy jeśli zostałaaby wydana pozytywna decyzja o objęciu refundacją przedmiotowego wniosku, konieczne byłoby dodanie zapisów do kryteriów kwalifikacji do terapii „Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi” w ramach programu B.9. rozstrzygającą kwestie wcześniejszego leczenia trastuzumabem emtanzyna?”

Według ekspertów, kryteria kwalifikacji do terapii „Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi” w ramach programu B.9., powinny zostać uszczegółowione o kwestie rozstrzygające wcześniejsze leczenie T-DM1. (Opinia Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Dr n. med. Joanny Streb, Dr n. med. Wiesława Bał, Dr n. med. Beaty Jagielskiej)

Pytanie 3. „Czy według przeglądu dostępnych badań klinicznych istnieją technologie lekowe, które mogłyby być zastosowane u pacjentów z progresją po leczeniu pooperacyjnym trastuzumabem emtanzyna?”

Mając na uwadze brak wiarygodnych dowodów naukowych o odpowiedniej wartości, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo technologii lekowych stosowanych w terapii pacjentów z progresją po leczeniu pooperacyjnym trastuzumabem emtanzyna, eksperci wymieniają poniższe schematy leczenia:

- „trastuzumab deruxtecan (nierefundowany w Polsce);
- neratynib (nierefundowany w Polsce);
- pertuzumab+trastuzumab+CTH;
- lapatynib + kapecytabina;
- chemioterapia: erybulina (nierefundowana w Polsce), doksorubicyna, kapecytabina, gemcytabina;
- trastuzumab w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami lub leczeniem hormonalnym;
- terapia skojarzona tucatinibem (nierefundowany w Polsce), trastuzumabem i kapecytabiną”. (Opinia Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Dr n. med. Joanny Streb, Dr n. med. Wiesława Bał, Dr n. med. Barbary Radeckiej, Dr n. med. Michała Wiśniewskiego, Dr n. med. Beaty Jagielskiej)

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA 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 102. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---|
| <p>Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu informacji dotyczących bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (§ 4 ust. 3 pkt 7).</p> <p>Wyjaśnienie:</p> <p>W wyniku przeglądu stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) odnaleziono materiały edukacyjne oraz komunikaty ostrzegające skierowane do zawodów medycznych, dotyczące potencjalnych błędów w stosowaniu leków Kadcyla i Herceptin. Wymienione materiały nie zostały opisane w raporcie Wnioskodawcy.</p> | TAK | Patrz uwagi analityków zawarte w rozdziale 4.2.2.1. AWA „Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne”. |
| <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego opracowań wtórnych z zakresu raportów HTA i analiz ekonomicznych zidentyfikowano znaczne rozbieżności w liczbie odnalezionych rekordów z zastosowaniem opisanych w raporcie kwerend (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie:</p> <p>Dnia 11.09.2020 r. przeprowadzono strategię testową wyszukiwania w bazie Medline via PubMed z wykorzystaniem kwerend opisanych przez Wnioskodawcę. Zastosowano filtr ograniczający wyszukiwanie do dnia 03.01.2020 r., otrzymując 225 rekordów. Liczba trafień w przekazanym raporcie wyniosła 8, co może świadczyć o zastosowaniu dodatkowych ograniczeń wyszukiwania, które nie zostały przedstawione w dokumencie.</p> | TAK | Patrz rozdział 5.3.3. AWA „Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”. |
| <p>Diagram selekcji analiz ekonomicznych przedstawiony w AE nie zawiera przyczyn wykluczenia analiz na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).</p> | TAK | Brak |
| <p>Analiza ekonomiczna nie zawiera diagramu przedstawiającego kolejne etapy selekcji badań do przeglądu użyteczności stanów zdrowia (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).</p> | TAK | Brak |
| <p>Informacje zawarte w analizie ekonomicznej nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, w zakresie użyteczności stanów zdrowia (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie:</p> <p>Odnaleziono 4 artykuły w bazie Medline via PubMed opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania (05.12.2019 r.), przed datą złożenia wniosku (08.01.2020 r.). Wszystkie publikacje spełniają kryteria włączenia do przeglądu Wnioskodawcy.</p> | TAK | Patrz rozdział 5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych”. |
| <p>Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 2).</p> <p>Wyjaśnienie:</p> <p>Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności parametrów, dla których źródłem oszacowania są założenia własne bez ich uzasadnienia.</p> | TAK | Patrz Tabela 48. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| <p>Analiza ekonomiczna zawiera analizę wrażliwości, jednak z pominięciem istotnych założeń oszacowań (§ 5 ust. 1 pkt 2).</p> <p>Wyjaśnienie:</p> <p>Z uwagi na fakt, iż w analizie klinicznej nie wykazano istotnie statystycznych różnic w wynikach zdrowotnych w oparciu o istotny klinicznie punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>), jednocześnie wskazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla leku Kadcyla – RR=1,58 (95% CI: 1,16; 2,15), p=0,0041, NNH=22 (95% CI: 13; 66) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia – RR=8,63 (95% CI: 5,11; 14,57), p<0,0001, NNH=7 (95% CI: 6; 8), Agencja zwraca się z prośbą o uzupełnienie analizy wrażliwości o analizę minimalizacji kosztów dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, ze szczególnym uwzględnieniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Dodatkowo uwzględniając potencjalne różnice dotyczące niezaspokojonych potrzeb klinicznych między subpopulacjami chorych z rakiem piersi w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu (stopnie: I, II, III), Agencja zwraca się z prośbą o uzupełnienie analizy wrażliwości o osobne analizy kosztów-żyteczności dla ww. subpopulacji.</p> | ? | <p>Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla nieuzupełnienia analizy wrażliwości zgodnie z prośbą Agencji.</p> <p>Dodatkowo patrz rozdział 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.</p> |
| <p>Dodatkowa prośba o udostępnienie danych osobowych ekspertów dziedzinowych, jeśli brali udział przy opracowaniu analitycznym.</p> | TAK | <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: „w przedmiotowym opracowaniu analitycznym nie brali udziału eksperci w danej dziedzinie”.</p> |

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ograniczenia założeń analiz Wnioskodawcy względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Cameron 2017** Cameron D. et.al., Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
- Filho 2019** Filho MFM. et.al., Efficacy and cost-effectiveness of HER2+ early breast cancer therapies. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement 15.
- Gherardi 2019** Gherardi A. et.al., PCN122 Cost-Effectiveness Analysis Of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab For Women With Her2+ Adjuvant Breast Cancer In France. *Value in Health* (2019) 22 Supplement 3 (S459).
- Goertz 2019** Goertz H.P. et.al., P6-13-01. Cost-effectiveness of ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) for the adjuvant treatment of patients with residual invasive HER2+ early breast cancer in the US. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1758>.
- KATHERINE von Minckwitz 2019** von Minckwitz G. et. al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2019; 380(7):617-628
- Mahajan 2019** Mahajan A, Kaur G, Dhillon N. Review of pCR rates in her2+ early breast cancer patients following neoadjuvant anti-HER2 therapy in the real-world setting. Report prepared for: Anna Kotzeva, F. Hoffmann-La Roche, Division Pharma. 2019.
- Mano 2019** Mano M.S., et. al. P3-14-01. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: KATHERINE subgroup analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2019.
- Marty 2005** Marty M. et. al., Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- Rautalin 2018** Rautalin M, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Jahkola T, Roine RP. Health-related quality of life in different states of breast cancer – comparing different instruments. *Acta Oncol*. 2018 May;57(5):622-628. Published online 16 November 2017.
- Saad 2019** Saad E.D. et. al., Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):361-370.
- Schneeweiss 2019** Schneeweiss A. et. al., Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *JCO*. 2019;37(15_suppl):513-513.
- Slamon 2015** Slamon D. et.al., Ten year follow-up of the bcirg-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) In HER2+ early breast cancer patients. Prezentacja wygłoszona na San Antonio Breast Cancer Symposium. Grudzień 2015. https://www.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/SABCS2015/S5-04.pdf
- Swain 2015** Swain S.M. et. al., CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724-34.
- Untch 2019** Untch M. et. al., LBA4Peripheral neuropathy (PN), thrombocytopenia (TCP) and central nervous system (CNS) recurrence: An update of the phase III KATHERINE trial of post-neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) or trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive HER2-positive breast cancer (BC). *Ann Oncol*. 2019;30(Supplement_9).
- Verma 2012** Verma S. et. al., EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783-91.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2018** Giordano S. H., et. al., Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36:2736-2740.
- AWMSG 2020** All Wales Medicines Strategy Group, Product meets AWMSG exclusion criteria due to NICE appraisal TA632: Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early Breast cancer, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/trastuzumab-emtansine-kadcyla/> [dostęp: 02.10.2020].
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, pCODR expert review committee (pERC) final recommendation, 22.02.2020.
- ESMO 2019** Cardoso F. et. al., Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1194–1220, 2019.
- HAS 2020** Haute Autorité de santé, Commission de la Transparence, KADCYLA 100 et 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Nouvelle indication, 27.05.2020.
- NCCN 2020** National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 6.2020 – September 8, 2020.

| | |
|--------------------------------------|---|
| NCPE 2020 | National Centre for Pharmacoeconomics, Trastuzumab emtansine (Kadcyla®) HTA ID: 20002, www.ncpe.ie/drugs/trastuzumab-emtansine-kadcyla-hta-id-20002/ [dostęp: 02.10.2020]. |
| NICE 2020 | National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early Breast cancer [ID1516], Committee Papers, 07.05.2020. |
| Ontario 2020 | Ministry of Health, Drugs and Devices Division, Drug Submission Status: Kadcyla – For the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients who have residual invasive disease following neoadjuvant taxane and trastuzumab-based treatment, 13.02.2020. |
| PTOK 2018 (aktualizacja 2019) | Jassem J. et al. Breast cancer. Rak Piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Aktualizacja na dzień 14.02.2019 r. |
| PUO 2018 | Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in, Rak Piersi, W: Jassem J, Krzakowski M. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, <i>Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja</i> 2018, tom 4, nr 4. |
| SMC 2020 | Scottish Medicines Consortium, Trastuzumab emtansine (Kadcyla) – As a single agent, for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease, in the breast and / or lymph nodes, after neoadjuvant taxane-based and HER2-targeted therapy, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-emtansine-kadcyla-full-smc2298/ [dostęp: 02.10.2020]. |
| TLV 2020 | Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Underlag för beslut i regionerna, Utvärderad indikation: Kadcyla i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, tidig bröstcancer som har kvarvarande invasiv sjukdom, i bröst och/eller lymfkörtlar, efter neoadjuvant taxanbaserad och riktad HER2-behandling, Dnr 611/2019, 03.03.2020. |
| Pozostałe publikacje | |
| AJCC 2017 | American Joint Committee on Cancer, Update Breast Cancer Chapter for AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition, American College of Surgeons, Chicago 2017 (ostatnia aktualizacja 13.03.2018). |
| AE Kadcyla 2020 | Analiza Ekonomiczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020. |
| AKL Kadcyla 2020 | Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020. |
| AE Kisqali 2017 | Analiza Ekonomiczna. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków 2017. |
| AE Zytiga 2015 | Analiza Ekonomiczna. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, HealthQuest, Warszawa 2015. |
| AOTMiT 2016 | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa 2016. |
| APD Kadcyla 2020 | Analiza Problemu Decyzyjnego. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020. |
| AR Kadcyla 2020 | Analiza Racjonalizacyjna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020. |
| AWA Kadcyla 2019 | Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”, Analiza weryfikacyjna, AOTMiT, Nr: OT.4331.40.2018 (Zlecenie 209/2018), data ukończenia: 04.01.2019 r. |
| BIA Kadcyla 2018 | Analiza wpływu na budżet płatnika. Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2018. |
| BIA Kadcyla 2020 | Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020. |
| ChPL Herceptin 150 mg | Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin 150 mg (Trastuzumabum), data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.08.2010. |
| ChPL Herceptin 600 mg | Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin 600 mg (Trastuzumabum), data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.08.2010. |
| ChPL Kadcyla | Charakterystyka Produktu Leczniczego Kadcyla (Trastuzumabum emtansinum), data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.09.2018. |
| CPI 2020 | Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2019 r., GUS, 15.01.2020 r. |
| DGL 28/06/2019 | Komunikat DGL z dnia 28.06.2019 r. dotyczący informacji o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. |
| DGL 31/12/2019 | Komunikat DGL z dnia 31.12.2019 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2019 r. |

| | |
|---|--|
| DGL 03/09/2020 | Komunikat DGL z dnia 03.09.2020 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r. |
| EMA/652550/2019 | European Medicines Agency, Assessment report: Kadcyla, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/652550/2019, 14.11.2019. |
| EPAR 2020 | EPAR Kadcyla (ostatnia aktualizacja z 20.01.2020): https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla [dostęp: 13.09.2020]. |
| FDA 2019 | FDA approves ado-trastuzumab emtansine for early Breast cancer https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ado-trastuzumab-emtansine-early-breast-cancer [dostęp: 13.09.2020]. |
| Interna Szczeklika 2018 | Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018. |
| KATHERINE Protocol v.6 | Protokół badania KATHERINE, wersja 6. z dnia 13.10.2015: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/72/NCT01772472/Prot_000.pdf [dostęp: 06.10.2020]. |
| Komunikat AOTMiT | Komunikat Prezesa AOTMiT. Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski: http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/ [dostęp: 12.10.2020]. |
| KRN Zachorowania i zgony | Wojciechowska U., Didkowska J., Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 14.10.2020]. |
| KRN Raport 2017 | Didkowska J. i in., Raport Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku; http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 14.10.2020]. |
| MAHTA 2013 | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+), Wersja 1.0, MAHTA, Warszawa 2013. |
| MPZ 2015 | Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015. Dostępne pod adresem: http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/ |
| MPZ 2018 | Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2018. Dostępne online pod adresem: http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/ |
| NICE 2016 | Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer [ID767]. Single Technology Appraisal. https://www.nice.org.uk/guidance/ta424/documents/committee-papers-2 |
| NICE 2019 | Pertuzumab for adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer [ID1192]. Single Technology Appraisal. https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/documents/committee-papers-3 |
| Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 r. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105). |
| Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60). |
| Ogivri 2019 | Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej leku Ogivri (trastuzumabum), Opracowanie analityczne, AOTMiT, Nr: WS.4320.8.2019 (Zlecenie 209/2019), data ukończenia: 25.09.2019 r. |
| Opinia AOTMiT nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. | Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9). Opinia AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL. Nr zlecenia – 164/2017 https://bipold.aotm.gov.pl [dostęp: 16.10.2020]. |
| Opinia AOTMiT nr 113/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. | Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) Opinia AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL. Nr zlecenia – 296/2019 https://bipold.aotm.gov.pl [dostęp: 16.10.2020]. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r. | Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9). Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL. Nr zlecenia – 164/2017 https://bipold.aotm.gov.pl [dostęp: 16.10.2020]. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 419/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. | Kadcyla (trastuzumabum emtansinum) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej. Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach RDTL. Nr zlecenia – 296/2019 https://bipold.aotm.gov.pl [dostęp: 16.10.2020]. |
| OT.4331.40.2018 | Wniosek o objęciu refundacją leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”, Analiza weryfikacyjna, AOTMiT, Nr: OT.4331.40.2018 (Zlecenie 209/2018), data ukończenia: 04.01.2019 r. |
| OT.4320.14.2020 | Podskórne postacie trastuzumabu i rytuksymabu, Opracowanie w sprawie uchylenia decyzji administracyjnej o objęciu refundacją leku, AOTMiT, Nr: OT.4320.14.2020, data ukończenia: 25.06.2020 r. |
| OT.422.110.2019 | Kadcyla (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, AOTMiT, Nr: OT.422.110.2019 (Zlecenie 296/2019), data ukończenia: 19.12.2019 r. |
| Rekomendacja nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Prezesa AOTMiT | Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” Rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności objęcia refundacją. Nr zlecenia – 209/2018 https://bipold.aotm.gov.pl [dostęp: 16.10.2020]. |

| | |
|--|---|
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 r. | Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” Stanowisko Rady przejrzystości w sprawie zasadności objęcia refundacją. Nr zlecenia – 209/2018 https://bipold.aotm.gov.pl [dostęp: 16.10.2020]. |
| UR 21/2018/III | Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. |
| UR 3/2019/III | Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. |
| UR 22/2019/III | Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Funduszu za II kwartał 2019 r. |
| UR 36/2019/III | Uchwała Nr 36/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r. |
| Zarządzenie Nr 180/2019/DSOZ NFZ | Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (ze zm.) |
| Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ NFZ | Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (ze zm.). |
| Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ NFZ | Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz świadczenia wysokospecjalistyczne (ze zm.). |
| Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ NFZ | Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz świadczenia wysokospecjalistyczne. |
| Zarządzenie Nr 24/2020/DGL NFZ | Zarządzenia Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. |
| Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ NFZ | Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. |
| Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ NFZ | Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz świadczenia wysokospecjalistyczne. |
| Zarządzenie Nr 162/2020/DGL NFZ | Zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego. |
| 193/A/NBP/2020 | Uchwała Nr 51/2002 Zarządu Narodowego Banku Polskiego z dnia 23 września 2002 r. w sprawie sposobu wyliczania i ogłaszania bieżących kursów walut obcych (Dz. Urz. NBP z 2017 r. poz. 15). Kursy średnie walut obcych – tabela A: Tabela nr 193/A/NBP/2020 z dnia 2020-10-02, https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html [dostęp: 02.10.2020]. |
| Statystyki NFZ | Wyszukiwarka: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a |

15. Załączniki

- Załącznik 1. Projekt programu lekowego.
- Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.
- Załącznik 3. Analiza Kliniczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.
- Załącznik 4. Analiza Ekonomiczna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.
- Załącznik 5. Analiza wpływu na budżet płatnika. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.
- Załącznik 6. Analiza Racjonalizacyjna. 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, Wersja 1.0, Aestimo, Kraków 2020.
- Załącznik 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak: WS.4331.2.2020.ZZW.KH.MD.