



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

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii  
dostępności refundacyjnej substancji czynnej lapatynib  
Przeniesienie z programu lekowego B.9. „Leczenie chorych  
na raka piersi (ICD-10: C50)” do katalogu leków  
refundowanych w chemioterapii**

OT.422.0.28.2024

Data ukończenia: 8 sierpnia 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**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 2022 r., poz. 902) 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:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja, AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BC</b>	analiza podstawowa (ang. base case)
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision)
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Agencja, AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Wytyczne praktyki klinicznej.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Analiza wpływu na budżet .....</b>	<b>14</b>
5.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego.....	14
5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej.....	16
5.2.1. Dane wejściowe .....	16
5.2.2. Wyniki .....	18
5.2.2.1. Analiza podstawowa .....	18
5.2.2.2. Analiza wrażliwości .....	19
<b>6. Ograniczenia .....</b>	<b>22</b>
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>23</b>
<b>8. Źródła.....</b>	<b>24</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>25</b>
9.1. Załącznik 1 .....	25

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)  
i znak pisma zlecającego

26.06.2024  
PLR2.4504.774.2024.MK.2

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących przeniesienia substancji czynnej lapatynibu z programu lekowego:

- B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii na podstawie projektu załącznika przekazanego w załączeniu oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

*Typ zlecenia:* art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.774.2024.MK.2 z dnia 24.06.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej lapatynibu z programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

W załączeniu przekazano propozycję nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabelach poniżej).

#### Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii:

##### Załącznik C.XX.x.

Lek stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną lub trastuzumabem lub hormonoterapią, u chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi w drugiej lub kolejnej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie.

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

**Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – przerzutowy lub miejscowo zaawansowany rak piersi HER2 dodatni**

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	LAPATINIB	C50.0	BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
2.	LAPATINIB	C50.1	CENTRALNA CZĘŚĆ PIERSI
3.	LAPATINIB	C50.2	KWADRANT GÓRNY WEWNĘTRZNY PIERSI
4.	LAPATINIB	C50.3	KWADRANT DOLNY WEWNĘTRZNY PIERSI
5.	LAPATINIB	C50.4	KWADRANT GÓRNY ZEWNĘTRZNY PIERSI
6.	LAPATINIB	C50.5	KWADRANT DOLNY ZEWNĘTRZNY PIERSI
7.	LAPATINIB	C50.6	CZĘŚĆ PACHOWA PIERSI
8.	LAPATINIB	C50.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE PIERSI
9.	LAPATINIB	C50.9	PIERŚ, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.07.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2021, NCCN 2024 oraz ESMO 2021 dotyczące leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi w drugiej lub kolejnej linii leczenia.

Lapatynib jest wymieniany w ramach odnalezionych wytycznych jako opcja w dalszych liniach leczenia w skojarzeniu z kapecytabiną lub transtuzumabem u pacjentek z rakiem piersi HER2 dodatnim. Wytyczne ESMO 2021 wskazują również na możliwość zastosowania lapatynibu lub lapatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem w połączeniu z terapią hormonalną w wybranych przypadkach HER2-dodatniej, HR-dodatniej BC, gdy pacjentka nie kwalifikuje do pierwszej linii chemioterapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020	<p><b>Rekomendacje w leczeniu raka piersi HER2-dodatniego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie anti-HER2 u chorych HER2+ należy rozpocząć w momencie uogólnienia raka piersi (I, A).</li> <li>• W pierwszej linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A).</li> <li>• W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anti-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B).</li> <li>• W drugiej lub kolejnych liniach leczenia należy zastosować T-DM1 (I, A).</li> <li>• W dalszych liniach leczenia można zastosować skojarzenie <b>lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (II, B)</b>, trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem (I, B) lub trastuzumab derukstekan (II, B).</li> <li>• Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B).</li> <li>• W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A).</li> <li>• U chorych z cechą HR+/HER2+ po zakończeniu ChT skojarzonej z leczeniem anti-HER2 należy kontynuować leczenie anti-HER2 w skojarzeniu z HT (III, B).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</li> <li>• II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</li> <li>• III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</li> <li>• B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</li> </ul>
ESMO 2021	<p><b>Rekomendacje leczenia I linii leczenia raka piersi HER2+ MBC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Standardowym leczeniem pierwszego rzutu HER2-dodatniego MBC powinien być pertuzumab-trastuzumab-docetaksel (w skojarzeniu) niezależnie od statusu HR [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; punktacja ESCAT: I-A].</li> <li>▪ Docetaksel powinien być podawany przez co najmniej sześć cykli, jeśli jest tolerowany, a następnie pertuzumab-trastuzumab do progresji [I, A].</li> <li>▪ Alternatywny taksan (paklitaksel, nab-paklitaksel) można zastąpić docetakselem [II, A].</li> <li>▪ ET można dodać do leczenia podtrzymującego pertuzumab-trastuzumab po zakończeniu ChT w przypadku nowotworów HER2-dodatnich i HR-dodatnich. OFS należy również dodawać u kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jeśli chemioterapia jest przeciwwskazana u pacjentów z HER2-dodatnim, HR-ujemnym BC, można zastosować terapię ukierunkowaną na HER2 bez ChT (np. trastuzumab lub trastuzumab-pertuzumab); jeśli ChT taksanu jest przeciwwskazana, można rozważyć mniej toksyczną ChT (np. kapecytabina lub winorelbina) [III, C].</li> <li>▪ W wybranych przypadkach HER2-dodatniej, HR-dodatniej BC, gdy pacjentka nie kwalifikuje do pierwszej linii ChT, można zalecić ET (np. AI) w połączeniu z terapią ukierunkowaną na HER2, taką jak trastuzumab, trastuzumab-pertuzumab, <b>trastuzumab-lapatinib</b> lub <b>lapatinib</b> [II, B].</li> <li>▪ Stosowanie ET bez terapii ukierunkowanej na HER2 w HER2-dodatnim, HR-dodatnim MBC nie jest rutynowo zalecane, chyba że choroby współistniejące (np. choroby serca) wykluczają bezpieczne stosowanie terapii ukierunkowanych na HER2 [III, C].</li> <li>▪ Sugeruje się, aby pacjentki z nawrotem przerzutów w ciągu 12 miesięcy od otrzymania adiuwantowego trastuzumabu pertuzumabu stosowały się do zaleceń dotyczących terapii drugiej linii [II, B].</li> </ul> <p><b>Rekomendacje leczenia III i kolejnych linii leczenia raka piersi HER2+ MBC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tukatynib+kapecytabina+trastuzumab [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3; punktacja ESCAT: I-A], trastuzumab derukstekan [III, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 2; punktacja ESCAT: I-A] i T-DM1 [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; punktacja ESCAT: I-A] wydają się być najbardziej skutecznymi opcjami leczenia w trzeciej linii. Wybór leczenia zależy od wcześniejszej terapii drugiej linii, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności.</li> <li>▪ W późniejszych liniach leczenia <b>lapatinib</b> jest opartą na dowodach opcją terapeutyczną, którą najlepiej stosować w skojarzeniu (np. z kapecytabiną, trastuzumabem lub ET) [I, C].</li> <li>▪ Neratynib [I, C; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 1; punktacja ESCAT: I-A; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA] i margetuksymab [I, B; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 2; punktacja ESCAT: I-A; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA] można uznać za rozsądne rozwiązania w zastosowaniu w dalszych liniach. Chociaż nie ma danych porównawczych, odpowiednie dobranie może być zastosowane u pacjentów, którzy wyczerpali wszystkie standardowe opcje terapeutyczne [V, C].</li> <li>▪ Kontynuacja terapii opartej na anty-HER2 jest aktualnym standardem klinicznym dla pacjentów z nowotworami HER2-dodatnimi. Jeśli inne terapie anty-HER2 zostały wyczerpane, nie są uważane za odpowiednie lub nie są dostępne, należy rozważyć stosowanie trastuzumabu po progresji [III, A].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></li> <li>• <i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></li> <li>• <i>III Badania kohortowe prospektywne</i></li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></li> <li>• <i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.</i></li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Rysunek 1. Schemat leczenia pacjentek z rakiem piersi HER2+ MBC w II i kolejnych liniach leczenia wg wytycznych ESMO 2021</b></p>
<p><b>NCCN 2024</b></p>	<p><b>Schematy leczenia systemowego w nawracającej nieoperacyjnej chorobie lub w IV stadium choroby</b></p> <p><b>I linia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel [1, preferowana]</li> <li>▪ Pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel (preferowane)</li> </ul> <p><b>II linia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkim [1, preferowana]</li> </ul> <p><b>III linia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tukatynib + trastuzumab + kapecytabina [1, preferowana]</li> <li>▪ Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) [2A]</li> </ul> <p><b>Czwarta linia i kolejne (optymalna kolejność nie jest znana):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trastuzumab + docetaksel lub winorelbina [2A]</li> <li>▪ Trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna [2A]</li> <li>▪ Kapecytabina + trastuzumab lub <b>lapatynib</b> [2A]</li> <li>▪ <b>Trastuzumab + lapatynib</b> (bez leczenia cytotoksycznego) [2A]</li> <li>▪ Trastuzumab + inne leki stosowane w chemioterapii [2A]</li> <li>▪ Neratynib + kapecytabina [2A]</li> <li>▪ Margetuksymab-cmkb + chemioterapia (kapecytabina, eribulina, gemcytabina lub winorelbina) [2A]</li> <li>▪ Opcje terapii celowanej BINV-Q [2A]</li> </ul> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</li> </ul>

HER2 – receptorowa kinaza tyrozynowo-białkowa erbB-2; ChT – chemioteapia; ET- terapia hormonalna (ang. endocrine therapy); OFS – tłumienie czynności jajników (ang. ovarian function suppression); TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)

W dokumencie ESMO 2021 rekomendację stosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem lub terapią hormonalną oparto o wyniki badań EGF104900 (w którym porównywano lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem z lapatynibem w monoterapii) oraz NALA (w którym porównywano neratynib w skojarzeniu z kapecytabiną z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną).

Rejestrację lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oparto o wyniki badania EGF30008, w którym porównywano lapatynib w skojarzeniu z letrozolem z letrozolem w monoterapii.

Podsumowanie badań EGF104900 oraz EGF30008 przedstawiono poniżej.

### **EGF104900 (Blackwell 2012)**

Randomizowane badanie trzeciej fazy bez zaślepienia. Porównano działanie lapatynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi (MBC) ErbB2-dodatnim, opornym na trastuzumab.

#### *Wyniki*

W populacji ITT (N = 296), która otrzymała medianę trzech wcześniejszych schematów zawierających trastuzumab, połączenie lapatynibu z trastuzumabem było lepsze od samego lapatynibu pod względem PFS (HR = 0,73; 95% CI, 0,57 do 0,93; P = .008) i CBR (24,7% w ramieniu skojarzonym v 12,4% w ramieniu monoterapii; P = .01). Zaobserwowano tendencję do poprawy OS w ramieniu skojarzonym (HR = 0,75; 95% CI, 0,53 do 1,07; P = .106). Nie było różnicy w ORR (10,3% w ramieniu skojarzonym vs 6,9% w ramieniu monoterapii; P = .46). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka, wysypka, nudności i zmęczenie; biegunka występowała częściej w ramieniu skojarzonym (P = 0.03). Częstość występowania objawowych i bezobjawowych zdarzeń sercowych była niska (terapia skojarzona = odpowiednio 2% i 3,4%; monoterapia = 0,7% i 1,4%).

#### *Wnioski autorów*

Pomimo progresji choroby po wcześniejszej terapii opartej na trastuzumabie, lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem znacząco poprawił PFS i CBR w porównaniu z samym lapatynibem, oferując w ten sposób opcję bez chemioterapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa dla pacjentek z MBC ErbB2-dodatnim.

### **EGF30008 (O'Rourke 2009)**

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy trzeciej. Celem była ocena korzyści ze stosowania lapatynibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu z letrozolem w monoterapii, w populacji pacjentek z HR+ MBC. Do badania włączono 1286 pacjentek.

#### *Wyniki*

Nie wykazano istotnego wydłużenia w zakresie PFS w grupie terapii skojarzonej (lapatynib + letrozol) w porównaniu do monoterapii (letrozol) w żadnej z subpopulacji [Hazard Ratio: (95%CI), p-value]; FISH 1- 8-2,2 [1,03 (0,55, 1,95), p = 0,918]; IHC 2+ [1,13 (0,82, 1,57), p = 0,441]; HER2 UNK [0,71 (0,45, 1,11), p = 0,126]; TN [0,88 (0,73, 1,07), [p = 0,199].

#### *Wnioski autorów*

Skojarzenie letrozolu i lapatynibu nie poprawiło istotnie PFS u żadnej z chorych z niższym poziomem ekspresji HER2 (graniczny FISH, IHC 2+ lub HER2 UNK) ani u chorych z TN. Dane te potwierdzają wcześniej zgłoszony wynik HER2-ve i potwierdzają, że tylko guzy z celem odnoszą korzyści z dodania terapii celowanej.

## 4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego z PL B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” z zaproponowanymi zapisami katalogu chemioterapii.

**Tabela 3. Zapisy programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii**

Kategoria	Zapisy PL B9	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Komentarz analityków AOTMiT
<b>Wskazanie do stosowania</b>	<p>W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anti-HER2 oraz do 4 linii leczenia anti-HER2 przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami: (...)</p> <p>4) lapatynib; (...)</p> <p>W leczeniu anti-HER2 przerzutowego lub miejscowo zawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.: (...)</p> <p>3) trastuzumab emtanzyna i lapatynib z kapecytabiną w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie; (...)</p>	<p>Lek stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną lub trastuzumabem lub hormonoterapią, u chorych na przerzutowego lub miejscowo zawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi w drugiej lub kolejnej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie.</p>	<p>W ramach PL lek wskazany był do stosowania w ramach leczenia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego HER2 -dodatniego raka piersi w monoterapii oraz w skojarzeniu z kapecytabiną. Zgodnie z zapisami katalogu chemioterapii, lek mógłby być zastosowany w skojarzeniu z kapecytabiną lub trastuzumabem lub hormonoterapią w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zawansowanego HER2 -dodatniego raka piersi.</p> <p>Zapis odnośnie leczenia w I linii tylko gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie są zgodne w obu zapisach.</p>
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:</p> <p>1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:</p> <p>a) uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub</p> <p>b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);</p> <p>2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>5) wartość LVEF co najmniej 50%;</p> <p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p>	J.w.	Brak uwag. Leczenie będzie stosowane u pacjentów z przerzutowym raku piersi HER2-dodatnim.

	<p>8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<p>1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;</p> <p>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>4) obniżenie sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi,</p> <p>b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi;</p> <p>5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.</p>	<p>Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.</p>	<p>Brak uwag. Leczenie będzie stosowane do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana maksymalna dobową dawką lapatynibu: 1250 mg / dobę (codziennie).</p>	<p>Brak informacji.</p>	<p>Zgodnie z ChPL zalecane dawki lapatynibu to odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1250 mg (tj. pięć tabletek) raz na dobę - w leczeniu ciągłym przy leczeniu skojarzonym z kapecytabiną;</li> <li>• 1000 mg (tj. cztery tabletki) raz na dobę, w leczeniu ciągłym,</li> </ul>

			<p>w leczeniu skojarzonym z trastuzumabem;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1500 mg (tj. sześć tabletek) raz na dobę, w leczeniu ciągłym, w leczeniu skojarzonym z inhibitorem aromatazy.</li></ul>
--	--	--	--

## 5. Analiza wpływu na budżet

### 5.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2014-2023 w programie lekowym B.9 w podziale na zakres oraz świadczenia.

**Tabela 4. Wydatki w PL B.9 wg produktu jednostkowego (w latach 2014-2023) [zł]**

Świadczenie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>03.0000.309.02 - Leczenie chorych na raka piersi</b>										
5.08.07.0000001	1 642 160	1 551 287	1 927 770	3 654 619	3 858 203	4 733 051	5 547 094	5 519 168	6 769 856	8 727 254
5.08.07.0000003	15 743 313	17 364 600	17 911 746	22 278 661	22 959 072	28 796 868	38 327 217	43 004 810	56 350 349	62 208 890
5.08.07.0000004	376 638	386 586	393 762	1 017 546	1 526 328	1 723 639	2 475 488	3 530 386	5 230 154	7 660 344
5.08.08.0000014	1 327 892	1 468 474	1 430 265	3 096 139	4 970 556	6 274 234	5 606 802	6 013 445	8 005 347	9 810 102
5.08.08.0000015	2 089 275	2 518 777	2 556 696	3 463 048	3 182 642	3 406 679	8 729 926	9 805 473	12 616 617	13 197 146
5.08.08.0000131	---	---	---	---	---	218 604	2 304 681	5 244 454	9 955 838	17 478 095
5.08.08.0000132	---	---	---	---	---	15 015	0	0	0	---
5.08.08.0000184	---	---	---	---	---	---	---	---	30 603	810 476
5.08.08.0000229	---	---	---	---	---	---	---	---	---	19 855
5.08.08.0000230	---	---	---	---	---	---	---	---	---	130 489
<b>03.0001.309.02 – Leki w programie lekowym – leczenie chorych na raka piersi</b>										
5.08.09.0000009	1 151 826	---	---	---	---	---	---	---	---	---
5.08.09.0000042	25 675 234	26 583 105	24 088 698	26 812 223	25 300 691	24 331 128	20 296 872	16 510 673	11 096 263	10 854 575
5.08.09.0000065	252 271 406	272 683 557	281 777 384	368 616 652	79 257 548	72 451 859	41 808 677	28 252 556	19 515 903	2 454 770
5.08.09.0000113	---	---	4 172 057	44 620 057	82 766 185	113 048 393	183 978 097	223 524 726	247 560 132	274 343 641
5.08.09.0000140	---	---	---	---	267 749 531	180 716 044	121 593 464	109 486 803	107 351 827	91 026 312
5.08.09.0000148	---	---	---	---	---	---	---	---	---	56 184 067
5.08.09.0000165	---	---	---	---	---	3 875 458	45 849 231	59 355 818	59 372 328	54 419 747
5.08.09.0000166	---	---	---	---	---	2 227 861	21 398 211	52 851 389	82 138 767	105 477 784

---

5.08.09.0000177	---	---	---	---	---	---	42 013 719	59 978 048	120 655 335	192 048 830
5.08.09.0000182	---	---	---	---	---	---	741 935	15 920 366	37 258 639	59 664 546
5.08.09.0000201	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2 132 115
5.08.09.0000242	---	---	---	---	---	---	---	---	60 374	3 043 756
5.08.09.0000254	---	---	---	---	---	---	---	---	76 200	5 897 839
5.08.09.0000271	---	---	---	---	---	---	---	---	---	7 343 856
5.08.09.0000287	---	---	---	---	---	---	---	---	---	6 372 208

## 5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

### Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających lapatynib.

### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

### Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

### Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lapatynib refundowany jest w ramach programu lekowego B.9 Scenariusz nowy zakłada refundację lapatynib w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

### Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.4.1.).

### 5.2.1. Dane wejściowe

#### Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych lapatynib w ramach programu lekowego B.9 (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000042) w latach 2014-2023. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Gaussa i tożsamościowej funkcji wiążącej. Testowano również dolny i górny zakres przedziału ufności dla predykcji.

**Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych lapatynibem w PL B.9 oraz prognoza na lata 2024 i 2025**

Liczba pacjentów leczonych lapatynibem w PL B.9.										Prognoza (95% CI)	
2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
561	617	653	697	710	698	564	462	438	395	442 (296 - 588)	417 (250 - 584)

#### Czas do zakończenia leczenia

Celem określenia czasu trwania terapii lapatynibem przeprowadzono analizę przeżycia dla czasu do zakończenia leczenia (TTD) na podstawie danych pacjentów leczonych lapatynibem w ramach programu lekowego B.9. Cenzorowano obserwacje, dla których dostępny był tylko jeden punkt (tj. podano tylko jedną dawkę leku) oraz zakończone w punkcie odcięcia danych (tj. 2023-12-31).

**Tabela 6. Czas do zakończenia leczenia**

Punkt końcowy	Mediana (95% CI)
TTD	156 (148 - 167)

#### Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku,
- koszty podania,



- koszty diagnostyki i monitorowania.

#### Koszty leku

Koszt lapatynib przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach programu lekowego B.9 w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych w ramach programu lekowego B.9 w latach 2014-2023.

Zgodnie z proponowanymi zapisami lapatynib ma być stosowany w scenariuszu nowym skojarzeniu z kapacytabiną lub trastuzumabem lub hormonoterapią. Przyjęto założenie że skojarzenia będą miały jednakowe udziały, tj. 1/3 populacji.

Dawkowanie kapacytabiny przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych u pacjentów stosujących kapacytabinę w skojarzeniu z lapatynibem. Koszt kapacytabiny przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną 2023 roku.

Nie dysponowano danymi nt. stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z lapatynibem. Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystykach produktów leczniczych Herceptin oraz Tyverb, dawkowanie trastuzumabu w skojarzeniu z lapatynibem jest tożsame z dawkowaniem w monoterapii, w związku z czym dawkowanie trastuzumabu przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych z rozpoznaniem ICD-10 C50 (wraz z podkodami). Koszt trastuzumabu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną 2023 roku.

Jako terapię hormonalną (inhibitor aromatazy) przyjęto lestrozol i anastrozol. Dawkowanie określono jako jedną tabletkę. Długość terapii przyjęto za medianą czasu do zakończenia leczenia lapatynibem, tj. 156 dni. Koszt przyjęto jako średnią wysokość limitu finansowania za tabletkę refundowanych preparatów zawierających lestrozol lub anastrozol.

W analizie wrażliwości testowano (SA5) testowano dawkowania kapacytabiną oraz trastuzumabem obliczone na podstawie informacji zawartych w charakterystykach produktów leczniczych Tyverb (lapatynib) oraz Herceptin (trastuzumab). Czas leczenia przyjęto za medianą czasu do zakończenia leczenia lapatynibem (156 dni). Informacje o przeciętnym wzroście oraz masie ciała chorego zaczerpnięto z publikacji Dikaiou 2024.

**Tabela 7. Ceny leków uwzględnione w analizie**

Parametr	Lapatynib	Kapacytabina	Trastuzumab	Inhibitor Aromatazy
<b>Cena</b>	0,14 zł/1 mg	0,003 zł/1 mg	3,85 zł/1 mg	1,86 zł/tabl
<b>Dawkowanie</b>	131250 mg/rok	147000 mg/rok	5100 mg/rok	156 tabl./rok

#### Koszty podania

Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjny m związane z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003 – hospitalizacja w trybie jednodniowy m związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000001 – hospitalizacja związana z wykonaniem programu

ważony odsetkiem ich realizacji w programie lekowym B.9 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173 – hospitalizacja jednego dnia związana z podanie leku z części A katalogu leków
- 5.08.05.0000175 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

ważony odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie lekowym B.9 w latach 2014-2023.

**Tabela 8. Ilość hospitalizacji uwzględniona w analizie**

Parametr	Mediana
<b>5.08.07.0000004</b>	4,29
<b>5.08.07.0000003</b>	0,65
<b>5.08.07.0000001</b>	0,18

**Tabela 9. Koszty podania uwzględnione w analizie**

Świadczenie	Koszt
<b>Istniejący</b>	
5.08.07.0000004	108,16
5.08.07.0000003	486,72
5.08.07.0000001	486,72
<b>Nowy</b>	
5.08.05.0000175	390,00
5.08.05.0000171	557,00
5.08.05.0000173	181,00

*Koszty diagnostyki i monitorowania*

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000014 - diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi - ważony medianą odsetka realizacji w programie lekowym B.9 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii - raz na dwa miesiące.

**Tabela 10. Monitorowanie terapii uwzględnione w analizie**

Parametr	Wartość
<b>Istniejący</b>	
5.08.08.0000014	0,35 n/rok
<b>Nowy</b>	
5.08.05.0000008	2 n/rok

**Tabela 11. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie**

Świadczenie	Koszt
<b>Istniejący</b>	
5.08.08.0000014	3 273,00
<b>Nowy</b>	
5.08.05.0000008	270,40

**5.2.2. Wyniki****5.2.2.1. Analiza podstawowa****Tabela 12. Wielkość populacji docelowej**

Rok	Populacja (min - max)
2024	442 (296 - 588)
2025	417 (250 - 584)

**Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej**

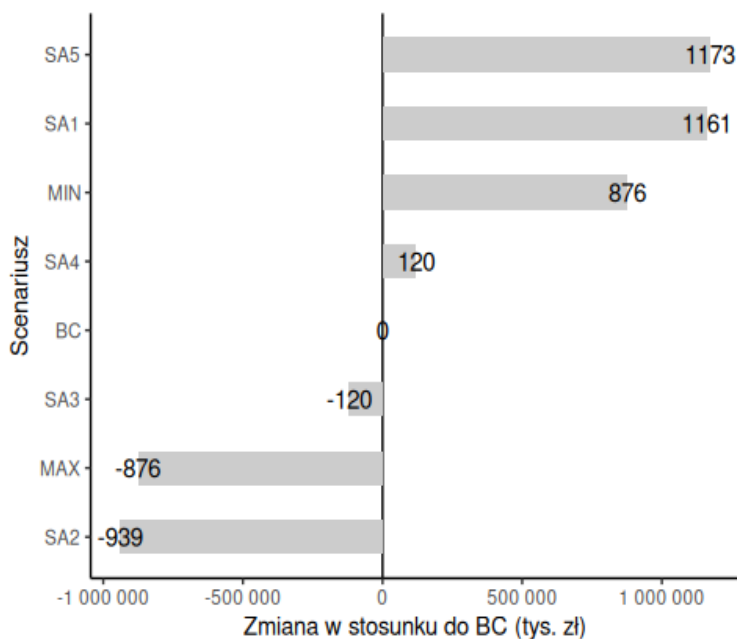
Kategoria	2024	2025
<b>Nowy</b>		
Koszty leczenia	10 870 923	10 427 514
Koszty podania	498 143	470 075
Koszty diagnostyki	239 250	225 769
Koszty całkowite	11 608 316	11 123 358

Istniejący		
Koszty leczenia	8 065 153	7 621 743
Koszty podania	382 093	360 564
Koszty diagnostyki	508 601	479 944
Koszty całkowite	8 955 847	8 462 251
Inkrementalne		
Koszty leczenia	2 805 770	2 805 770
Koszty podania	116 050	109 511
Koszty diagnostyki	-269 351	-254 175
Koszty całkowite	2 652 469	2 661 107

### 5.2.2.2. Analiza wrażliwości

Tabela 14. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Wariant podstawowy	Wariant wrażliwości
MAX	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji
MIN	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Górny zakres przedziału ufności dla predykcji
SA1	Wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami	Brak wzrostu wielkości populacji	Wzrost wielkości populacji o 10%
SA2	Monitorowanie leczenia w scenariuszu istniejącym	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009 ważony średnim rocznym odsetkiem realizacji świadczenia	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009
SA3	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na miesiąc
SA4	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na trzy miesiące
SA5	Dawkowanie terapii (lapatynib, kapecytabina, trastuzumab)	Na podstawie rzeczywistego zużycia substancji	Na podstawie dawkowania z charakterystyki produktu leczniczego



Rysunek 2. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Tabela 15. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
<b>MAX</b>						
Nowy	2024	589	14 462 642	662 728	318 297	15 443 667
Nowy	2025	585	14 396 992	658 572	316 301	15 371 866
Istniejący	2024	589	10 729 854	508 336	676 642	11 914 831
Istniejący	2025	585	10 664 204	505 148	672 399	11 841 751
Inkrementalne	2024	0	3 732 788	154 392	-358 344	3 528 836
Inkrementalne	2025	0	3 732 788	153 424	-356 097	3 530 115
<b>MIN</b>						
Nowy	2024	296	7 279 204	333 558	160 202	7 772 965
Nowy	2025	250	6 458 035	281 578	135 237	6 874 849
Istniejący	2024	296	5 400 451	255 851	340 561	5 996 863
Istniejący	2025	250	4 579 282	215 980	287 489	5 082 751
Inkrementalne	2024	0	1 878 753	77 707	-180 359	1 776 101
Inkrementalne	2025	0	1 878 753	65 598	-152 252	1 792 098
<b>SA1</b>						
Nowy	2024	487	11 958 015	547 957	263 175	12 769 148
Nowy	2025	459	11 470 265	517 082	248 346	12 235 694
Istniejący	2024	442	8 065 153	382 093	508 601	8 955 847
Istniejący	2025	417	7 621 743	360 564	479 944	8 462 251
Inkrementalne	2024	44	3 892 863	165 864	-245 426	3 813 301
Inkrementalne	2025	42	3 848 522	156 519	-231 598	3 773 443
<b>SA2</b>						
Nowy	2024	442	10 870 923	498 143	239 250	11 608 316
Nowy	2025	417	10 427 514	470 075	225 769	11 123 358

Istniejący	2024	442	8 065 153	382 093	1 447 975	9 895 221
Istniejący	2025	417	7 621 743	360 564	1 366 388	9 348 695
Inkrementalne	2024	0	2 805 770	116 050	-1 208 725	1 713 095
Inkrementalne	2025	0	2 805 770	109 511	-1 140 619	1 774 662
<b>SA3</b>						
Nowy	2024	442	10 870 923	498 143	119 625	11 488 691
Nowy	2025	417	10 427 514	470 075	112 885	11 010 473
Istniejący	2024	442	8 065 153	382 093	508 601	8 955 847
Istniejący	2025	417	7 621 743	360 564	479 944	8 462 251
Inkrementalne	2024	0	2 805 770	116 050	-388 976	2 532 844
Inkrementalne	2025	0	2 805 770	109 511	-367 059	2 548 222
<b>SA4</b>						
Nowy	2024	442	10 870 923	498 143	358 875	11 727 941
Nowy	2025	417	10 427 514	470 075	338 654	11 236 242
Istniejący	2024	442	8 065 153	382 093	508 601	8 955 847
Istniejący	2025	417	7 621 743	360 564	479 944	8 462 251
Inkrementalne	2024	0	2 805 770	116 050	-149 726	2 772 094
Inkrementalne	2025	0	2 805 770	109 511	-141 290	2 773 991
<b>SA5</b>						
Nowy	2024	442	14 952 118	498 143	239 250	15 689 511
Nowy	2025	417	14 359 216	470 075	225 769	15 055 060
Istniejący	2024	442	10 973 779	382 093	508 601	11 864 473
Istniejący	2025	417	10 380 877	360 564	479 944	11 221 385
Inkrementalne	2024	0	3 978 339	116 050	-269 351	3 825 037
Inkrementalne	2025	0	3 978 339	109 511	-254 175	3 833 675

## 6. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Analitycy Agencji nie dysponowali danymi pozwalającymi na oszacowanie potencjalnych udziałów każdej z terapii zawartych w propozycji załącznika do katalogu chemioterapii. Przyjęto założenie, że każde ze skojarzeń będzie miało taki sam udział.
- Prognozy populacji dokonano na podstawie danych z krótkiego okresu tj. 2014-2023. Ze względu na brak dostępnych danych za 2024 rok analizę wykonano w horyzoncie 2-letnim obejmującym lata 2024-2025.
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.9 w latach 2014-2023. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.
- W ramach analizy wrażliwości testowano wzrost wielkości populacji związany z przeniesieniem terapii do katalogu chemioterapii o 10% (SA1). Założenie to jest założeniem konserwatywnym mając na uwadze, że zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, opiniującego projekt załącznika na prośbę MZ, proponowana zmiana zapisu może wpłynąć na liczbę chorych w nieznacznym stopniu (około 5%)”.

## 7. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.774.2024.MK.2 z dnia 24.06.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej lapatynibu z programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

### Wytyczne praktyki klinicznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.07.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2021, NCCN 2024 oraz ESMO 2021 dotyczące leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi w drugiej lub kolejnej linii leczenia. Lapatynib jest wymieniany w ramach odnalezionych wytycznych jako opcja w dalszych liniach leczenia (PTOK 2020, ESMO 2021, NCCN 2024) w skojarzeniu z kapecytabiną lub transtuzumabem u pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim. Wytyczne ESMO 2021 wskazują również na możliwość zastosowania lapatynibu lub lapatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem w połączeniu z terapią hormonalną w wybranych przypadkach HER2-dodatniej, HR-dodatniej BC, gdy pacjentka nie kwalifikuje do chemioterapii w I linii leczenia.

### Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025.

## 8. Źródła

### Publikacje

<b>ChPL Tyverb</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240510162526/anx_162526_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240510162526/anx_162526_pl.pdf</a> (dostęp 08.08.2024 r.)
<b>ChPL Brastib</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Brastib <a href="https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45373/characteristic">https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45373/characteristic</a> (dostęp 08.08.2024 r.)
<b>PTOK 2020</b>	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCPr.2020.0038.
<b>NCCN 2024</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. July 3, 2024
<b>ESMO 2021</b>	ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; 19 October 2021 <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019</a>
<b>Dikaiou 2024</b>	Dikaiou, P., Edqvist, J., Lagergren, J. et al. Body mass index and risk of cancer in young women. <i>Sci Rep</i> 14, 6245 (2024). <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-024-56899-1">https://doi.org/10.1038/s41598-024-56899-1</a>
<b>NFZ 76/2024/DGL</b>	Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 2 sierpnia 2024 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju Leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
<b>NFZ 10/2024/DGL</b>	Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
<b>EGF104900</b>	Blackwell, K. L., Burstein, H. J., Storniolo, A. M., Rugo, H. S., Sledge, G., Aktan, G., Ellis, C., Florance, A., Vukelja, S., Bischoff, J., Baselga, J., & O'Shaughnessy, J. (2012). Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 30(21), 2585–2592. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725">https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725</a>
<b>EGF30008</b>	O'Rourke, L., Pegram, M., Press, M., Pippen, J., Pivot, X., Gomez, H., ... & Johnston, S. (2009). First-line lapatinib combined with letrozole versus letrozole alone for hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): Subgroup analyses of borderline FISH+, IHC 2+, HER2 unknown (UNK), and treatment-naive (TN) populations from EGF30008. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 27(15_suppl), 1062-1062.



## 9. Załączniki

### 9.1. Załącznik 1

Tabela 16. Technologie medyczne zawierające substancję czynną lapatynib refundowane<sup>1</sup> w ramach programu lekowego B.9

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
<b>1068.0, Lapatynib</b>					
Brastib, tabl. powl., 250 mg	140 szt.	05909991507831	4 320,00	4 579,20	4 579,20
Brastib, tabl. powl., 250 mg	70 szt.	05909991507817	2 160,00	2 289,60	2 289,60
Tyverb, tabl. powl., 250 mg	140 szt.	05909990851973	6 457,49	6 844,94	4 579,20
Tyverb, tabl. powl., 250 mg	70 szt.	05909990851966	3 228,75	3 422,47	2 289,60

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>