



Rekomendacja nr 137/2022

z dnia 27 grudnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” na zaproponowanych warunkach finansowych.

Uzasadnienie rekomendacji

Wyniki bezpośredniego porównania trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) z trastuzumabem emtanzyny (T-DM1) pochodzące z badania DESTINY-Breast03 (badanie typu superiority) wskazują, że T-DXd wykazywał się istotnie statystycznie ($p < 0,001$) lepszym działaniem niż T-DM1 w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji ($HR=0,28$ (95%CI: 0,22; 0,37); $p < 0,001$) we wszystkich analizowanych podgrupach, m.in. podgrupach chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania; redukcji ryzyka progresji lub zgonu w ocenie badacza ($HR=0,27$ (95%CI: 0,20; 0,35); $p < 0,001$) w grupie trastuzumabu derukstekanu względem grupy kontrolnej, szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (wykazano jej ok. 6,8-krotne zwiększenie względem komparatora (T-DM1) ($OR=6,8$ (95%CI: 4,61; 10,04), $p < 0,001$), uzyskania kontroli choroby, wykazano jej 8,4-krotne zwiększenie względem komparatora T-DM1 ($OR=8,46$ (95%CI: 4,10; 17,44); osiągnięcia stabilizacji choroby w grupie T-DM1 w porównaniu z T-DXd ($OR=0,27$ (95%CI: 0,18; 0,41) w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

Jednocześnie zgodnie z danymi przedstawionymi w najnowszej publikacji dotyczącej wyników badania DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2022, data odcięcia 25.07.2022 r.), wyniki analizy przeżycia wskazują na osiągnięcie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię T-DXd (wartość $p=0,0037$).

Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia TEAE, czyli zdarzenia niepożądanego zaistniałego w czasie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*) ogółem – 99,6% vs 95,4% (OR=12,34 (95%CI: 1,59; 95,59), NNH= 25 (95% CI: 14; 50)), TEAE związanych z zastosowanym leczeniem – 98,1% vs 86,6% (OR=7,81 (95% CI: 3,01; 20,26), NNH=9 (95%CI: 6; 14)). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu należały: nudności (72,8% pacjentów), zmęczenie (44,7%), wymioty (44,0%) oraz łysienie (36,2%). Częstość ich występowania była mniejsza w grupie trastuzumabu emtanzyny, odpowiednio 27,6%, 29,5% i 5,7%, 2,3%. Szansa ich wystąpienia była 1,5 wyższa w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1. Porównanie bezpośrednie T-DXd względem T-DM1 wykazało istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących T-DXd w porównaniu do grupy T-DM1 (OR=6,01 (95%CI: 2,28; 15,87)). Przerwanie leczenia w ramach badania z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji (21 chorych (8,2%) w grupie T-DXd vs 3 chorych (1,1%) w grupie T-DM1, OR= 7,65 (95%CI: 2,25; 25,99)).

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni), co wiąże się z niepewnością oszacowań.

Objęcie refundacją produktu Enhertu w ramach programu lekowego B.9, spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego o [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji. Należy także podkreślić ograniczenia analizy w zakresie oszacowania populacji docelowej i udziałów w rynku.

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych byłoby uzasadnione pod warunkiem [redacted] wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii w programie lekowym B.9 stosowanych w przerzutowym, HER-2 dodatnim, raku piersi. Ponadto, zasadne wydaje się wprowadzenie [redacted]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Enhertu (trastuzumab derukstekan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiołka, kod GTIN: 04260161043629, cena zbytu netto [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. [redacted]

Problem zdrowotny

Rak piersi to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego, rozwijający się miejscowo w piersi, jak i dający przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych.

Zgodnie z danymi NFZ, w roku 2021 odnotowano 214 712 pacjentów ≥ 18 r.ż. z rakiem piersi, 12 021 z nich leczono w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Wg danych PTOK jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet, standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 53/100 000. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 140 przypadków rocznie. Zachorowalność na nowotwór piersi z roku na rok jest coraz wyższa.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu histologicznego, stopnia złośliwości, stopnia zaawansowania oraz podtypu biologicznego związanego z ekspresją ludzkiego receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (rak HER2+ lub HER2-).

85% nawrotów opisywanej choroby występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą odpowiednio: I rok – 95%, II rok – 50%, III rok – 25%, IV rok – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę aktualne zapisy programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu przyjął trastuzumab emtanzyny oraz skojarzenie lapatynibu i kapecytabiny. Dodatkowo uwzględniono terapie finansowane w katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi (np. winorelbina, kapecytabina, karboplatyna, paklitaksel).

Wybór komparatorów dla ocenianej interwencji uznano za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trastuzumab derukstekan jest koniugatem humanizowanej immunoglobuliny IgG1 anty-HER2 i derukstekanu, inhibitora topoizomazy I (DXd). Funkcją przeciwciała jest wiązanie się z receptorem HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni komórek nowotworowych, gdzie następnie dochodzi do uwolnienia derukstekanu, uszkodzenia DNA i apoptotycznej śmierci komórki nowotworowej.

Zgodnie z ChPL Enhertu jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2+ rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ww. leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z HER2+ nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi względem trastuzumabu emtanzyny oraz lapatynibu i kapecytabiny, a także winorelbiny, paklitakselu, karboplatyny i kapecytabiny.

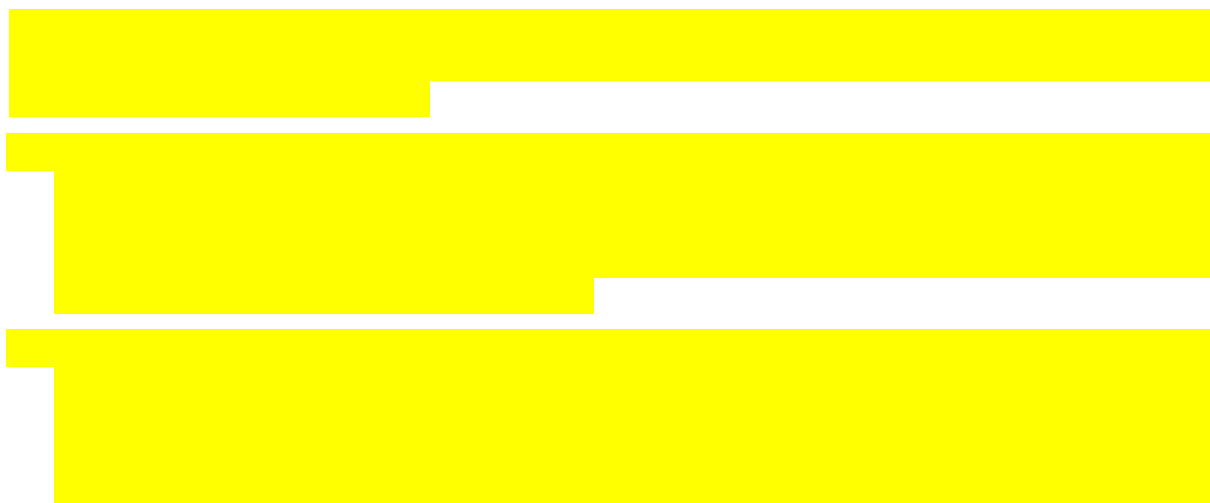
Porównanie bezpośrednie

Wnioskodawca odnalazł jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie pierwotne z randomizacją III fazy (typ hipotezy superiority), o akronimie DESTINY-Breast03, porównujące trastuzumab derukstekan z trastuzumabem emtanzyny, w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem i taksanami (publikacja pełnotekstowa Cortés 2022, data odcięcia danych: 21.05.2021 r). Do badania włączono 524 pacjentów. W AWA uwzględniono także wyniki badania o akronimie DESTINY-Breast03 dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 25.07.2022 r.), raportowane w publikacji Hurvitz 2022.

Dodatkowo uwzględniono dane przedstawione w raporcie EMA 2022 oraz materiałach konferencyjnych: Cortés 2021, Hurvitz 2021, odnoszące się do wyników z wyżej opisanego badania klinicznego.

Włączono również eksperymentalne, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy DESTINY-Breast01 (publikacja Modi 2020). Do obserwacji włączono 184 pacjentów, którzy uprzednio przyjmowali trastuzumab emtanzyny, a badanie zostało podzielone na dwie części. Część 1 miała na celu określenie optymalnej dawki trastuzumabu derukstekanu, część 2 obejmowała chorych, którzy otrzymywali optymalną dawkę wybraną w części 1. Uzupełniająco wykorzystano dane do badania DESTINY-Breast01 opisane w raporcie EMA 2020, dane przedstawione w abstraktach konferencyjnych Jerusalem 2020, Jerusalem 2021, Modi 2020 oraz posterze Saura 2021.

Porównania pośrednie



Ponadto do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych, tj. Adams 2021 (przedstawienie aktualnych danych oraz trwających badań dla trastuzumabu derukstekanu i sacituzumabu (SG) w leczeniu raka piersi), Bartsch 2020 (zidentyfikowanie publikacji dotyczących stosowania trastuzumabu derukstekanu w nowotworach litych ze szczególnym uwzględnieniem HER2+ raka piersi), Hackshaw 2020 (opis częstości występowania śródmiąższowej choroby płuc (ILD) wśród chorych z HER2+ przerzutowym rakiem piersi oraz zaleceń dotyczących monitorowania i leczenia polekowych śródmiąższowych chorób płuc wśród tych chorych), Indini 2021 (charakterystyka właściwości farmakologicznych i profilu toksykologicznego trastuzumabu derukstekanu oraz przedstawienie aktualizacji najnowszych wyników badań klinicznych trastuzumabu derukstekanu w leczeniu guzów litych), Nguyen 2021 (ocena farmakologii, skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w leczeniu zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi).

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do analizy badań z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook.

Badanie DESTINY-Breast 03 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych i raportowaniem oraz w zakresie randomizacji, a wysokim ryzykiem błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji i w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów.

Jednoramienne badania DESTINY-Breast01 oceniono w skali NICE na 7/8 punktów ze względu na brak informacji o kolejności włączania pacjentów.

Opracowania wtórne oceniono w skali AMSTAR 2, zgodnie z którą jakość publikacji Adams 2021, Bartsch 2020, Hackshaw 2020, Indini 2021, Nguyen 2021 oceniono jako bardzo niską.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach:

- *Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR)*: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) jako odsetek chorych z potwierdzoną, najlepszą całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie,
- *Czas trwania odpowiedzi (DOR)*: czas od daty pierwszego udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszego udokumentowania progresji choroby według niezależnej centralnej komisji (BICR, ang. blinded independent central review) i według oceny badacza, mierzony tylko u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (PR lub CR),
- *Wskaźnik kontroli choroby (DCR)*: odsetek chorych, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź jako CR, PR lub SD,
- *Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)*: czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszego obiektywnego udokumentowania radiograficznej progresji choroby za pomocą zaślepionej oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
PFS na podstawie oceny badacza definiuje się jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszego obiektywnego udokumentowania radiograficznej progresji choroby poprzez ocenioną przez badacza progresję choroby zgodnie z RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek

przyczyny. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło PFS na podstawie oceny BICR. PFS na podstawie oceny badacza stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.

- *Całkowite przeżycie (OS)*: czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy,
- *Jakość życia*: zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej, w skali funkcjonowania fizycznego, w skali funkcjonowania emocjonalnego, a także w odniesieniu do pełnionych ról społecznych.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednio trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) i trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) - badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022, data odcięcia danych: 21.05.2021 r.)

Wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 wiąże się ze statystycznie istotną ($p < 0,001$):

- redukcją ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji ($HR=0,28$ (95%CI: 0,22; 0,37); $p < 0,001$). Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 6,8 miesiąca. Wskaźnik 12-mies. PFS BICR raportowano na poziomie 75,8% w grupie interwencji oraz 34,1% w grupie kontrolnej,
- redukcją ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji we wszystkich analizowanych podgrupach (m.in. podgrupach chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania/ w wywiadzie; chorych wcześniej leczonych pertuzumabem; chorych stosujących uprzednio 0-1 i ≥ 2 linie leczenia; chorych z chorobą trzewną; chorych z dodatnim i ujemnym statusem receptora hormonalnego),
- redukcją ryzyka progresji lub zgonu w ocenie badacza ($HR=0,26$ (95%CI: 0,20; 0,35); $p < 0,001$). Mediana PFS w grupie T-DXd wyniosła (25,1 miesiąca) względem grupy kontrolnej (7,2 miesiąca),
- większą (ok. 6,8 krotnie) szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ($OR=6,8$ (95%CI: 4,61; 10,04), $p < 0,001$). Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd raportowano także w odniesieniu do częstości występowania CR i PR,
- większą szansą (8,4 krotnie) uzyskania kontroli choroby ($OR=8,46$ (95%CI: 4,10; 17,44)),
- stabilizacją choroby w grupie T-DM1 w porównaniu z T-DXd ($OR=0,27$ (95%CI: 0,18; 0,41)).

Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Oszacowana redukcja ryzyka zgonu wyniosła 45% ($HR=0,55$; 95%CI: 0,36; 0,86, $p=0,007$). Jednocześnie uzyskane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (nie przekroczono wcześniej zdefiniowanej wartości $p < 0,000265$ dla istotności statystycznej). Po 12 miesiącach leczenia odsetek chorych pozostających przy życiu wynosił 94,1% oraz 85,9% odpowiednio dla T-DXd i T-DM1.



Większość wyników raportowanych w analizie wstępnej (data odcięcia danych: 21.05.2021 r., publikacja Cortés 2022), pozostaje spójna z wynikami zaktualizowanymi dla dłuższego okresu obserwacji przedstawionymi w publikacji Hurvitz 2022 (data odcięcia danych: 25.07.2022 r., mediana okresu obserwacji = 28,4 mies. (IQR 22,1-32,9) w grupie T-DXd oraz 26,5 mies. (IQR 14,5-31,3) w grupie T-DM1).

Jednocześnie, wyniki drugiej analizy przeżycia wskazują na osiągnięcie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów leczonych T-DXd (HR=0,64 (95%CI: 0,47; 0,87), p=0,0037). Przy czym, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Wskaźnik OS po 24-mies. wyniósł 77,4% w grupie T-DXd i 69,9% w T-DM1.

Ponadto, stosowanie T-DXd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą T-DM1 (w ocenie niezależnej komisji). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 28,8 miesięcy w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 6,8 miesiąca, zaś związaną z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 77% (HR=0,33; 95%CI:0,26; 0,43)). Wskaźniki 24-mies. PFS BICR wyniosły 53,7% i 26,4% odpowiednio w grupie T-DXd i w grupie T-DM1.

Spójność wyników występuje również w zakresie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (IS różnice na korzyść T-DXd).

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie: T-DXd vs T-DM1 (na podstawie DESTINY-Breast03)

Nie raportowano zgonów związanych z zastosowaną terapią w ramionach T- DXd i T-DM1.

Wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia TEAE, czyli zdarzenia niepożądanego zaistniałego w czasie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*) ogółem – 99,6% vs 95,4% (OR=12,34 (95%CI: 1,59; 95,59), NNH= 25 (95% CI: 14; 50)), TEAE związanych z zastosowanym leczeniem – 98,1% vs 86,6% (OR=7,81 (95% CI: 3,01; 20,26), NNH=9 (95%CI: 6; 14)).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu należały: nudności (72,8% pacjentów), zmęczenie (44,7%), wymioty (44,0%) oraz łysienie (36,2%). Częstość ich występowania była mniejsza w grupie trastuzumabu emtanzyny, odpowiednio 27,6%, 29,5% i 5,7%, 2,3%. Szansa ich wystąpienia była 1,5 wyższa w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1.

Jako najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu wskazano neutropenię (u 19,1% pacjentów), trombocytopenię (7,0%), leukopenię (6,6%) i nudności (6,6%). Wystąpienie powyższych zdarzeń notowano odpowiednio u 3,1%, 24,9%, 0,4% i 0,4% w grupie trastuzumabu emtanzyny.

Porównanie bezpośrednie T-DXd względem T-DM1 wykazało istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących T-DXd w porównaniu do grupy T-DM1 (OR=6,01 (95%CI: 2,28; 15,87)).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Enhertu

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: nudności (77,0%), zmęczenie (57,2%), wymioty (46,8%), łysienie (38,0%), neutropenia (34,6%), zaparcia (33,9%), zmniejszenie łaknienia (33,7%), niedokrwistość (32,3%), biegunka (30,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (27,4%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (24,4%), leukopenia (24,1%), trombocytopenia (23,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (22,7%).

Baza ADRReports

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia żołądka i jelit.

WHO UMC

Wg WHO, u chorych stosujących trastuzumab derukstekan najczęściej raportowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem badania DESTINY-Breast03 jest niepewność oceny przeżycia całkowitego, ze względu na niedojrzałość danych dotyczących OS.

Brakuje informacji dotyczących wykorzystanych metod statystycznych oraz postępowania z brakującymi danymi, więc wnioskowanie na temat raportowanych różnic między grupami może być ograniczone.

Badanie DESTINY-Breast01 jest badaniem jednoramiennym, co oznacza brak bezpośredniego porównania z wynikami dla komparatorów.

Ponadto, brak zaślepienia w badaniu DESTINY-Breast03, które jest badaniem otwartym wpływa na wzrost ryzyka błędu systematycznego.

Zgodnie z protokołem badania DESTINY-Breast03, ocenę jakości życia uwzględniono w ramach drugorzędowych punktów końcowych, jednocześnie nie zaplanowano żadnych formalnych testów statystycznych oraz brak jest informacji na temat postępowania z brakującymi danymi.

Brakuje badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu z LAP+KAP we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest również badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną dla porównania T-DXd vs chemioterapia.

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz konsekwencji kosztów (CCA).

Trastuzumab derukstekan porównywano z komparatorami takimi jak trastuzumab emtanzyny, lapatynib z kapecytabiną (LAP+KAP), chemioterapią: winorelbiną (WIN) oraz kapecytabiną (KAP).

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Wnioskodawca wskazał, że dla porównania interwencji z chemioterapią (KAP i WIN) właściwy będzie horyzont 25-letni (ze względu na stosowanie tych terapii w ostatniej linii leczenia – oczekiwane przeżycie chorych jest krótsze), zaś dla porównania z T-DM1 oraz LAP+KAP przyjęto horyzont 40-letni. W analizie uwzględniono koszty leków oraz koszty ich podania, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kolejnej linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz leczenia paliatywnego.

[Redacted text block]

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą dla poszczególnych porównań (zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej):

[Redacted list of values]

Oszacowane wartości progowe [Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia T-DXd jest terapią komparatorów i równocześnie [Redacted]

[Redacted] (w obu rozważanych perspektywach). Największy wpływ na wyniki wszystkich przeprowadzonych porównań w obu perspektywach mają scenariusze zakładające [Redacted]

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Ze względu na złożoność problemu zdrowotnego oraz uwzględnianie leczenia chorych na różnych liniach analizę ekonomiczną oparto o dwa dostosowane do warunków polskich niejednorodne modele Markowa otrzymane od wnioskodawcy.

W przedstawionym przez wnioskodawcę modelu brakuje możliwości powrotu do stanu wolnego od progresji po zastosowaniu kolejnych linii leczenia, co wydaje się nie być zgodne z wynikami badań klinicznych. Wnioskodawca podkreślił, iż w modelu uwzględniano kosztowe konsekwencje stosowania przez chorych kolejnych linii leczenia, natomiast uwzględnienie dodatkowych efektów zdrowotnych mogłoby jedynie zniekształcić wynik zdrowotny ocenianej interwencji vs. komparatoru.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości trastuzumabu derukstekanu nad trastuzumabem emtanzyny nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wnioskodawca wykonał analizę wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym (za początek analizy przyjęto 1.09.2022 r.). Uwzględniono koszty leków, ich przepisania i podania, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia paliatywnego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Założono, że liczba pacjentów u których będzie stosowany produkt leczniczy Enhertu wynosi [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan), spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE], i ok. [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji.

W analizie wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające [REDAKTOWANE]

Dla każdego z ww. scenariuszy przedstawiono wariant minimalny i maksymalny. Największy wpływ na wzrost wydatków płatnika publicznego ma przyjęcie wariantu, w którym [REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy są związane z przyjętymi założeniami:

- niepewność dotycząca wielkości populacji docelowej w różnych liniach leczenia (dane zostały oszacowane na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów, danych NFZ, raportu Cognosco, danych literaturowych i raportów opublikowanych na stronie Agencji),

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ekspertów klinicznych zwraca uwagę, że w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego należy rozważyć możliwość włączenia do leczenia pacjentów progresujących w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem-emtanzyną.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie racjonalizacyjnej Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające, że

[Redacted text block]

Zastosowanie

powyższych rozwiązań pozwoli na

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wśród odnalezionych rekomendacji do ocenianej technologii odnoszą się:

ESMO 2021 (ang. *European Society for Medical Oncology*), rekomendujące stosowanie trastuzumabu derukstekanu w drugiej linii leczenia przy progresji raka piersi HER2+, po taksanie i trastuzumabie, a przy braku dostępności trastuzumabu derukstekanu stosowanie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1). U wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu w drugiej linii leczenia mogą być stosowane tukatinib-kapecytabina-trastuzumab lub trastuzumab derukstekan. Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab, trastuzumab derukstekan oraz trastuzumab emtanzyny są wymienione jako najlepsze opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy m.in. od wcześniej zastosowanej terapii oraz dostępności wymienionych leków.

Wytyczne NCCN 2022 (ang. *National Comprehensive Cancer Network*), które wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekanu jest preferowaną terapią w drugiej linii leczenia. Może być również stosowany jako opcja terapeutyczna w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, jednak optymalna kolejność opcji terapeutycznych nie została ustalona.

Rekomendacje refundacyjne

Pozytywne warunkowe po co najmniej 1 linii leczenia:

- CADTH 2022 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), rekomendacja w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym HER2+ rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia anty-HER2 pod warunkiem m.in. redukcji ceny o 61% w celu osiągnięcia akceptowalnego progu opłacalności,
- HAS 2022 (fr. *Haute Autorité de Santé*), rekomendacja w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym HER2+ rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej linię leczenia anty-HER2, pomimo niedojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego i profilu bezpieczeństwa gorszego niż trastuzumab emtanzyny, ale akceptowalnego z punktu widzenia profilu skuteczności, warunkowo na okres 12. m-cy.

Pozytywne warunkowe po co najmniej 2 linii leczenia:

- NICE 2021 (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), trastuzumab derukstekan jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund w leczeniu HER2+ nieoperacyjnego

lub przerzutowego raka piersi po 2 lub więcej liniach leczenia, jednak nie do powszechnego użytku w ramach NHS (ang. *National Health Service*), ze względu na wysokie koszty oraz dużą niepewność w oszacowaniu wpływu na budżet,

- SMC 2022 (ang. *Scottish Medicines Consortium*), trastuzumab derukstekan został tymczasowo dopuszczony do użytku w ramach NHS Scotland w monoterapii w leczeniu HER2+ nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po 2 lub więcej liniach leczenia anty-HER2, jednak lek będzie podlegał ponownej ocenie, gdy będą dostępne nowe dowody, a dodatkowym warunkiem jest obniżenie ceny zaproponowanej przez firmę farmaceutyczną.

Negatywna po co najmniej 1 linii leczenia:

- PBAC 2022 (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), rekomendacja negatywna w odniesieniu do leczenia przerzutowego raka piersi HER2+ u pacjentów, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej terapii ukierunkowanej na HER2 w leczeniu przerzutów lub nawrotu w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od otrzymania terapii ukierunkowanej na HER2 w leczeniu uzupełniającym, ze względu na niedojrzałość danych, mało korzystny profil bezpieczeństwa, ograniczenia modelu ekonomicznego oraz zawyżone szacunki kosztowe.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.406.2022.18.PTO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Enhertu, trastuzumab deruxtecan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1, fiolka, kod EAN: 04260161043629 w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Enhertu (trastuzumab deruxtecan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Enhertu (trastuzumab deruxtecan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
2. Raport nr OT.4231.52.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15.12.2022 r.