



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab deruxtecan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, kod GTIN: 04260161043629, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zastosowania mechanizmu RSS obniżającego koszty 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.

Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego:

- 1. jeżeli cena Enhertu zostanie odpowiednio obniżona i lek będzie refundowany to program lekowy B.9 musi ulec adekwatnej zmianie.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. 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%. 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-. Aktualnie w ramach programu lekowego: B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50), dla pacjentów HER2 dodatnich z przerzutowym rakiem piersi refundowane są: pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, trastuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną.

Wnioskowana technologia miałyby poszerzyć spektrum możliwości terapeutycznych w II lub III lub IV linii leczenia anty-HER2 i mogłyby mieć zastosowanie u ok. 600-700 pacjentów rocznie (we wszystkich liniach leczenia łącznie).

Dowody naukowe

Badanie DESTINY-Breast03: wieloośrodkowe, międzynarodowe, niezaślepienie, randomizowane porównujące trastuzumab derukstekan z trastuzumabem emtanzyną w II linii leczenia raka piersi HER2 +.

Wyniki

Stosowanie trastuzumab derukstekan wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą trastuzumab emtanzyna. Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 6,8 miesiąca (ocena niezależnej komisji), zaś związaną z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 72% (HR=0,28; 95%CI:0,22; 0,37).

Po 12 miesiącach leczenia odsetek chorych pozostających przy życiu wynosił 94,1% w grupie trastuzumabu derukstekan oraz 85,9% w grupie trastuzumabu emtanzyna. 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).

Wykazano istotnie większą (ok. 7,5 krotnie) szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (wg oceny niezależnej komisji) w grupie trastuzumabu derukstekan w porównaniu z grupą trastuzumabu emtanzyna (OR=7,54 (95%CI: 5,08; 11,20)). Obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano odpowiednio u 79,7% chorych w grupie badanej oraz u 34,2% chorych w grupie kontrolnej. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy trastuzumabu derukstekan raportowano także w odniesieniu do częstości występowania CR, PR a także PD. Natomiast stabilizację choroby obserwowano IS częściej w grupie trastuzumabu emtanzyna w porównaniu z trastuzumabem derukstekan (OR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,41)). Szansa uzyskania kontroli choroby (wskaźnik DCR=CR+PR+SD) była istotnie statystycznie większa w grupie trastuzumabu derukstekan w porównaniu z trastuzumabu emtanzyna (OR=8,46 (95%CI: 4,10; 17,44)).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą leczoną trastuzumabem derukstekan a grupą trastuzumabu emtanzyna w zakresie wyników zmiany jakości życia względem wartości początkowych według kwestionariuszy QLQ-C30, EQ-5D-5L VAS i EQ-5D-5L. Istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej odnotowano w odniesieniu do ogólnej oceny

zmiany jakości życia wg kwestionariusza QLQ-BR45 (MD=-7,59 (95%CI: -11,99; -3,19)).

Porównanie pośrednie trastuzumabu derukstekan z lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w zakresie trzech punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i odpowiedź na leczenie (ORR) wykazało istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego PFS i OS w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię trastuzumabem derukstekan (PFS: HR= 0,19 (95% CI: 0,09; 0,37), OS: 0,42 (95% CI: 0,22; 0,78)). Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji wykazano również w zakresie wystąpienia ORR (OR= 13,22 (95% CI: 5,90; 29,61)).

W publikacji pełnotekstowej Hurvitz 2022 mediana okresu obserwacji wyniosła 28,4 mies. (IQR 22,1–32,9) w grupie trastuzumabu derukstekanu oraz 26,5 mies. (IQR 14,5–31,3) trastuzumabu emtanzyny. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 28,8 miesięcy w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 6,8 miesiąca (ocena niezależnej komisji), zaś związaną z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 77% (HR=0,33; 95%CI:0,26; 0,43, $p<0,0001$). Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię trastuzumab derukstekan o ok. 36% w porównaniu do trastuzumabu emtanzyny (HR=0,64; 95%CI:0,47; 0,87, $p=0,0037$). Wskaźnik OS po 24-mies. wyniósł 77,4% w grupie trastuzumabu derukstekan i 69,9% w trastuzumabu emtanzyny. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem trastuzumabu derukstekan 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 raza wyższa w grupie trastuzumabu derukstekan w porównaniu z grupą trastuzumabu emtanzyny. Jako najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z zastosowaniem trastuzumabu derukstekan wskazano neutropenię (u 19,1% pacjentów), anemię (7,0%), leukopenię (6,6%) i nudności (6,6%); zdarzenia te odnotowano u 3,1%, 24,9%. Wystąpienie powyższych zdarzeń notowano odpowiednio u 3,1%, 24,9%, 0,4% i 0,4% w grupie trastuzumabu emtanzyny. W zakresie powyższych zdarzeń wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy trastuzumabu derukstekan. Wykazano istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących trastuzumab derukstekan w porównaniu do grupy trastuzumabu emtanzyny (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 trastuzumabu derukstekan vs 3 chorych (1,1%) w grupie trastuzumabu emtanzyny OR= 7,65 (95%CI: 2,25; 25,99)).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego trastuzumab derukstekan jest p referowaną drugą linią leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie, a przy braku jego dostępności opcję alternatywną stanowi trastuzumab emtanzyny. 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 najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy od wcześniej zastosowanej terapii, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.

Wytyczne NCCN 2022 wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekan jest preferowaną terapią w drugiej linii. Może być również stosowany jako opcja dla terapii trzeciej linii i kolejnych, jednak optymalna kolejność dla terapii w tych rzutach nie jest ustalona.

Odnaleziono 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2022, HAS 2022) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2022) dla stosowania Enhertu od 2. linii leczenia oraz 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (NICE 2021, SMC 2022) dla stosowania Enhertu od 3. linii leczenia.

Problem ekonomiczny

Stosowanie trastuzumabu derukstekan w miejsce refundowanych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. W stosunku do kosztów leczenia komparatorami ICUR przekracza próg ustawowy dla wszystkich refundowanych terapii w tym wskazaniu, w związku tym wnioskowana terapia nie jest efektywna kosztowo. Obciążenie dla płatnika publicznego wyniosłoby ponad 100 mln zł rocznie w pierwszym roku refundacji i ponad 240 mln zł w drugim.

Główne argumenty decyzji

1. Wykazana przewaga kliniczna zastosowania trastuzumabu derukstekan w stosunku do trastuzumabu z emtanzyną - refundowanego w Polsce komparatora.
2. Doniesienia konferencyjne sugerują, iż być może ma on przewagę kliniczną również nad lapatynibem z kapecytabiną, refundowaną w Polsce od II linii.
3. Brak efektywności kosztowej przy proponowanej cenie leku.

Uwaga Rady

Stanowisko Rady w stosunku do linii leczenia, w których ewentualnie znalazł by się Enhertu po decyzji o jego refundowaniu, zawarte będzie w ocenie modyfikacji programu lekowego B.9.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.4231.52.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)«”; data ukończenia 15.12.2022 r.