

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.52.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Krzysztof Kornas

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 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.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

~~nie zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

~~zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), tj.:

~~pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;~~

~~pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~

~~pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~

~~posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~

~~prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

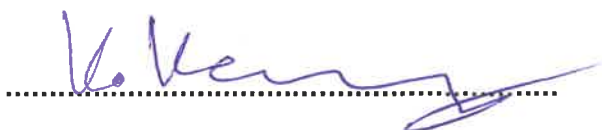
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI


22.12.2022



Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

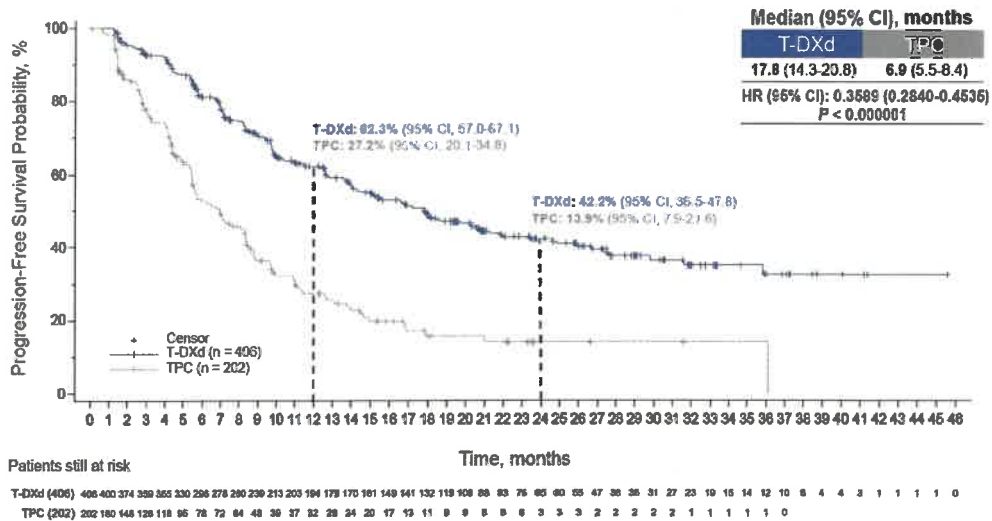
22.12.2022



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
s. 11 Rozdział 3.1.1.3	<p>„Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady (...): w trzeciej kolejności (kategoria B) (...): 3. Enhertu (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu: HER2-dodatni raki piersi, nieoperacyjny lub przerzutowy, monoterapia dorosłych pacjentów, którzy otrzymali dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.”</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>Istotne jest zwrócenie uwagi, że podstawę do wydania pozytywnej opinii Rady Przejrzystości z dnia 21 lutego 2022 roku, która umożliwiła umieszczenie trastuzumabu derukstekanu na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, stanowiły wyniki jednoramiennego badania klinicznego II fazy <i>Destiny-Breast01</i>, które jako jedyne były wtedy dostępne. Od tego czasu opublikowane zostały również wyniki aż 2 badań randomizowanych III fazy bezpośrednio porównujących trastuzumab derukstekan (T-DXd) z lekami stanowiącymi obecny standard kliniczny w polskich warunkach refundacji, tj. badanie <i>Destiny-Breast02</i> porównujące T-DXd z LAP+KAP oraz badanie <i>Destiny-Breast03</i> porównujące T-DXd z T-DM1. Wyniki dostępnych badań świadczą o bezprecedensowej skuteczności leku Enhertu® i przyczyniły się do natychmiastowej zmiany paradygmatu leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, na co wskazuje umieszczenie tego leku jako jedynej terapii preferowanej w wytycznych klinicznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022) oraz European Society for Medical Oncology (ESMO 2021).</p>
s.30 Rozdział 4.1.4	<p>„Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekan z LAP+KAP we wnioskowanym wskazaniu.”</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>Powyższe ograniczenie uległo dezaktualizacji w trakcie tegorocznego sympozjum klinicznego dt raka piersi w San Antonio (6-10 grudnia), na którym zaprezentowano wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy <i>Destiny-Breast02</i> bezpośrednio porównującego T-DXd z LAP+KAP. Najważniejsze wyniki z badania przedstawiono poniżej.</p> <p>W badaniu DESTINY-Breast02 mediana PFS według zaślepionej, niezależnej centralnej komisji (BICR) była 2,5 krotnie dłuższa i wynosiła 17,8 miesiąca dla T-DXd względem 6,9 miesiąca dla grupy kontrolnej. Stosowanie T-DXd w porównaniu z LAP+KAP/TRA+KAP jest związane z istotnym klinicznie i statystycznie obniżeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 64% (HR=0,36 (95% CI: 0,28; 0,45).</p>

Rysunek 1. Mediana PFS w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR).



Istotną statystycznie korzyść z zastosowania trastuzumabu derukstekanu w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu wykazano we wszystkich kluczowych podgrupach chorych.

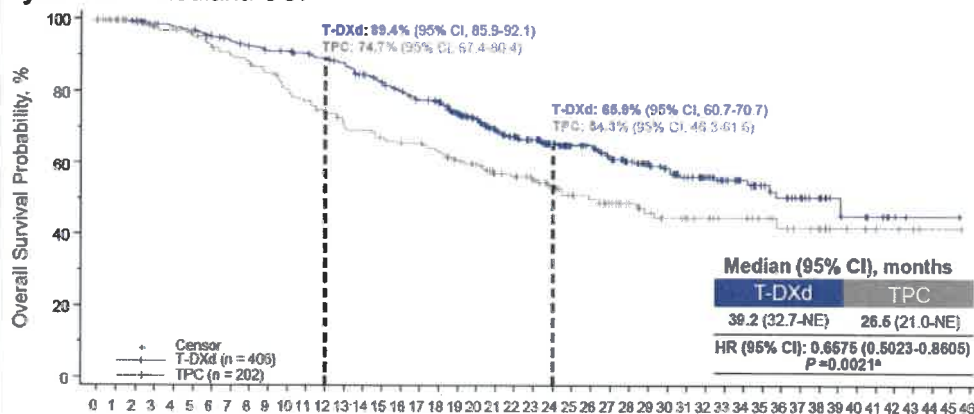
Rysunek 2. Ocena mediany PFS w podgrupach chorych.

	Number of Events		Median PFS, mo (95% CI)		HR (95% CI)
	T-DXd	TPC	T-DXd	TPC	
All patients	200/406	125/202	17.8 (14.3-20.8)	6.9 (5.5-8.4)	0.36 (0.28-0.45)
Age	<65	180/321	17.9 (14.1-20.8)	7.1 (5.5-8.6)	0.37 (0.29-0.48)
	≥65	40/85	16.8 (12.7-NE)	6.7 (4.3-8.4)	0.39 (0.23-0.65)
Hormone receptor status	Positive	115/238	18.0 (15.1-21.3)	8.5 (6.5-10.0)	0.42 (0.31-0.57)
	Negative	84/165	17.0 (12.3-24.6)	5.3 (4.3-6.7)	0.31 (0.22-0.45)
Prior pertuzumab treatment*	Yes	155/318	17.8 (14.0-20.8)	6.2 (5.0-8.4)	0.36 (0.29-0.44)
	No	45/88	18.0 (13.9-26.7)	8.3 (6.5-12.6)	0.37 (0.23-0.60)
Visceral disease*	Yes	184/318	15.6 (12.8-20.3)	5.7 (5.3-7.2)	0.36 (0.28-0.46)
	No	36/90	29.8 (16.8-NE)	9.8 (6.2-12.6)	0.39 (0.23-0.64)
Baseline brain metastases	Yes	44/74	13.9 (11.1-18.0)	5.6 (3.3-8.1)	0.35 (0.20-0.61)
	No	156/332	18.7 (15.1-24.6)	7.1 (5.5-8.6)	0.38 (0.29-0.48)
Prior lines of therapy*	<3	105/212	16.6 (13.0-24.6)	7.0 (4.8-8.6)	0.35 (0.26-0.49)
	≥3	95/194	18.2 (14.3-22.0)	6.9 (5.5-8.6)	0.41 (0.29-0.57)
ECOG PS	0	101/228	24.6 (15.3-31.6)	6.1 (5.7-9.7)	0.36 (0.27-0.50)
	1	98/177	15.1 (11.5-18.0)	5.4 (4.3-7.5)	0.37 (0.26-0.53)

EOCG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; mo, months; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.
 *Subgroup labels are derived from baseline. *Lines of prior systemic therapy not including hormone therapy.

Mediana OS w grupie badanej wyniosła 39,2 miesiąca, a w grupie kontrolnej była o ponad rok krótsza i wyniosła 26,5 miesiąca. Stosowanie T-DXd w przeleczonej grupie chorych (od 3. linii) jest związane z istotnym klinicznie i statystycznie obniżeniem ryzyka zgonu o 34% (HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,86)).

Rysunek 3. Mediana OS.



W badaniu *DESTINY-Breast02* potwierdzona ORR według BICR wystąpiła u 69,7% chorych w grupie badanej oraz jedynie u 29,2% chorych w grupie kontrolnej.

Tabela 1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana [mies.]	Punkt końcowy	T-DXd		LAP+KAP/TRA+KAP	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>DESTINY-Breast02</i> (Krop 2022)	11,3 mies. dla T-DXd 4,5 mies. dla LAP+KAP/TRA+KAP	Odpowiedź na leczenie wg BICR (p<0,0001)	283 (69,7)	406	59 (29,2)	202
		CR	57 (14,0)		10 (5,0)	
		PR	226 (55,7)		49 (24,3)	
		SD	95 (23,4)		94 (46,5)	
		PD	19 (4,7)		26 (12,9)	
		Nieosiągalne do oceny	9 (2,2)		23 (11,4)	

W badaniu *DESTINY-Breast02* w okresie obserwacji wynoszącym 11,3 mies. dla T-DXd (N=404) oraz 4,5 mies. dla LAP+KAP/TRA+KAP (N=195) **zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia** (ang. treatment emergent adverse event, TEAEs) **ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach**: u 97,5% chorych w grupie badanej oraz u 92,3% chorych z grupy kontrolnej, z czego TEAEs związane z leczeniem wystąpiły kolejno u 97,5% i 92,3% chorych.

Co istotne **pomimo różnic w czasie trwania terapii częstość występowania działań niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia ogółem i ciężkich działań niepożądanych była tylko nieznacznie wyższa w grupie badanej.**

s.30
Rozdział
4.1.4

„Brak jest również badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną dla porównania T-DXd vs chemioterapia.”

Komentarz:

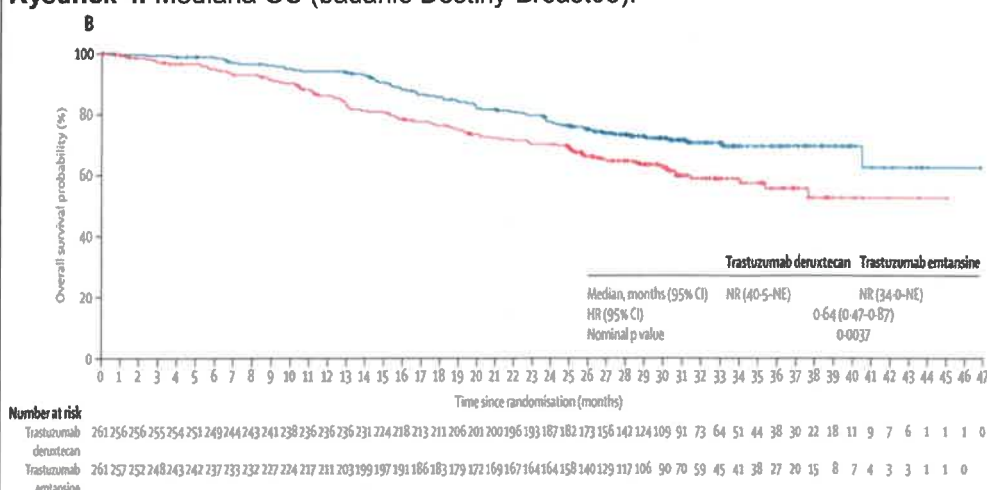
	<p>Należy podkreślić, że kluczowymi komparatorami dla T-DXd są leki celowane stanowiące obecny standard terapeutyczny i finansowane w ramach programu lekowego B.9. (T-DM1, LAP+KAP), gdyż to one będą stanowiły realną alternatywę dla T-DXd. Dla porównania z tymi komparatorami dostępne są wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ze sobą te strategie terapeutyczne, a więc dowody o najwyższej wiarygodności klinicznej. Porównanie z chemioterapią zostało uwzględnione w raporcie HTA, w dużej mierze w celu spełnienia wymogów formalnych określonych w rozporządzeniu określającym zakres minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA. Chemioterapia nie będzie jednak rozpatrywana w praktyce klinicznej jako alternatywa dla T-DXd. Jest to zgodne z opinią eksperta klinicznego wyrażoną w AWA, który wskazał, że „samodzielna chemioterapia nie jest opcją leczenia”.</p> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę, że w związku ze zleceniem MZ dotyczącym zbadania zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.9 – „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, prawdopodobnie nastąpi rozszerzenie programu lekowego umożliwiające stosowanie LAP+KAP oraz T-DM1 w IV linii leczenia. Poszerzenie opisu programu lekowego o możliwość stosowania aktualnie finansowanych w nich opcji terapeutycznych w kolejnych liniach leczenia potwierdza, że chemioterapię należy rozpatrywać bardziej jako komparator techniczny niż obrazujący praktykę kliniczną. Gdyby zmiany takie zostały wprowadzone porównanie z chemioterapią staje się całkowicie nie relewantne.</p>
<p>s. 93 Rozdział 12</p>	<p>„W odniesieniu do uwagi dotyczącej raportowania danych w analizie bezpieczeństwa wnioskodawca wskazał, iż ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu T-DXd był ponad dwukrotnie dłuższy niż w ramieniu T-DM1 w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. Wskazano również, iż w przypadku istnienia tak dużych różnic w czasie trwania leczenia w badaniach klinicznych, bardziej adekwatnym parametrem pozwalającym ocenić profil bezpieczeństwa terapii jest wskaźnik wyrażony jako liczba zdarzeń na pacjentorok. Pozwala ona bowiem odnieść do siebie liczbę zdarzeń niepożądanych, które wystąpiłyby w trakcie takiego samego okresu obserwacji. Niemniej, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych, uznając za zasadne omówienie wykazanych różnic. Przy czym, należy podkreślić, iż różnica w czasie trwania leczenia stanowi ograniczenie analizy i wpływa na niepewność wnioskowania. Natomiast wyniki w przeliczeniu na pacjentorok przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1 przedmiotowej analizy.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z najnowszą publikacją <i>Hurvitz 2022</i> do badania <i>Destiny-Breast03</i> czas trwania leczenia w grupie chorych stosujących T-DXd wyniósł 18,2 mies., natomiast w grupie kontrolnej 6,9 mies. Jest to bardzo duża różnica w czasie trwania leczenia w grupie badanej i kontrolnej.</p> <p>W związku z tym najbardziej wiarygodnych danych na temat bezpieczeństwa porównywanych terapii dostarczają wyniki w przeliczeniu na pacjentorok, które zostały przedstawione w AKL na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hurvitz 2021</i>. Wnioskowanie na temat istotności statystycznej przy tak dużej różnicy w czasie trwania terapii, przedstawione w AWA, wydaje się niewłaściwe ze względu na nieporównywalny czas ekspozycji na działanie leku oraz obarczone dużym ryzykiem błędu, na co zwrócili uwagę analitycy Agencji wskazując: <i>należy podkreślić, iż różnica w czasie trwania leczenia stanowi ograniczenie w zakresie wnioskowania o ich istotności.</i></p>

	<p>Dodatkowo poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania <i>Destiny-Breast03</i> na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hamilton 2022</i> z późniejszą datą odcięcia danych, które również przedstawione zostały w postaci pacjentolat.</p> <p>Zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym <i>Hamilton 2022</i> częstość występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3. stopnia powstałych w czasie leczenia (TEAEs) na pacjentorok wynosiła 0,42 w grupie badanej (N=257) i 0,70 w grupie kontrolnej (N=261). W grupie badanej niższa niż w grupie kontrolnej była również częstość występowania na pacjentorok ciężkich TEAEs, która wynosiła odpowiednio 0,17 i 0,27. Częstość występowania pozostałych TEAEs skorygowana czasem leczenia⁶ wyniosła (T-DXd vs. T-DM1):</p> <ul style="list-style-type: none"> – ciężkie TEAEs ≥ 3. stopnia: 0,12 vs. 0,20 – TEAEs prowadzące do przerwania leczenia: 0,12 vs. 0,10 – TEAEs prowadzące do redukcji dawki: 0,18 vs. 0,19 <p>Podkreślenia wymaga fakt, że nawet przy tak dużych różnicach w okresie ekspozycji na lek w badaniu <i>Destiny-Breast03</i> w AWA wykazano brak istotnych statystycznie różnic między komparatorem a interwencją w odniesieniu do: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną terapią, zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o ≥ 3 stopniu nasilenia. Pozwala to wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa T-DXd.</p>
s.67, Rozdział 5.3.	<p>„Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim. Dla porównania interwencji z chemioterapią przyjęto horyzont 25-letni, natomiast dla porównania z trastuzumabem emtanzyny i lapatynibem z kapecytabiną przyjęto horyzont 40-letni. W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że ze względu na wnioskowane wskazanie, obejmujące chorych z chorobą przerzutową po co najmniej 1 linii leczenia (a więc o niekorzystnym rokowaniu), takie horyzonty czasowe wydają się niezasadne i konieczne jest przetestowanie krótszych horyzontów czasowych w ramach analizy wrażliwości. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż wnioskowana terapia istotnie wydłuża PFS i OS w porównaniu do dotychczas stosowanych leków, w analizowanych modelach ekonomicznych dot. zaawansowanego i przerzutowego raka piersi przyjmuje się dożywotni horyzont czasowy, a ponadto w ocenie NICE przyjęto 40-letni horyzont. Należy jednak zwrócić uwagę, że dla porównania T-DXd vs T-DM1 w PBAC testowano 15-letni horyzont czasowy (wskazując, że 5-letnie wskaźniki przeżycia wynoszą $\geq 25\%$), a w CADTH 25-letni (ankietowani w raporcie eksperci kliniczni uznali za niewłaściwą ekstrapolację danych z krótkoterminowych badań na 25-letni horyzont czasowy). Równocześnie istotne jest, że czas obserwacji w badaniach był stosunkowo krótki – dane na dłuższy horyzont czasowy były modelowane, a wyniki analizy wrażliwości wskazują na znaczący wpływ wyboru krzywych dopasowania na uzyskiwane wyniki.”</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>Najnowsze wyniki badania <i>DESTINY-Breast03</i> potwierdzają utrzymywanie się w czasie wysokiego efektu zdrowotnego trastuzumabu derukstekanu, potwierdzając tym samym słuszność wybranego w analizie sposobu modelowania krzywych wraz z prezentacją wyników w horyzoncie dożywotnim, czyli 40-letnim. Należy przytoczyć, że ██████████, podczas gdy bardziej dojrzałe dane z badania wskazują na 69,3%, zatem wymodelowane przeżycie chorych przedstawiono w sposób konserwatywny i biorąc pod uwagę dostępne dane nie można wnioskować o przeszacowaniu</p>

⁶ Całkowita liczba lat ekspozycji chorych wynosiła 327,2 lat w przypadku T-DXd i 186,3 lat w przypadku T-DM1

efektów zdrowotnych. Dodatkowo, najnowsze wyniki⁷ potwierdziły oczekiwaną istotną statystycznie różnicę w OS pomiędzy T-DXd a T-DM1.

Rysunek 4. Mediana OS (badanie Destiny-Breast03).



Należy także zauważyć, że przyjmowanie dożywotniego horyzontu czasowego jest standardowym podejściem w analizach HTA dotyczących nowoczesnych terapii w chorobach nowotworowych. Przykładowo w roku 2015 oceniano lek Perjeta⁸ (1 linia leczenia w HER2+ raku piersi), gdzie jako horyzont dożywotni przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Wtedy analitycy Agencji nie kwestionowali słuszności wyboru takiego horyzontu. Tymczasem zestawiając wyniki badania CLEOPATRA (badanie rejestracyjne dla leku Perjeta dt 1 lini leczenia HER2+) z wynikami dla trastuzumabu derukstekanu z badania Destiny-Breast03 (2L+):

- 3-letnie przeżycie całkowite - 65,8% (Perjeta) vs 69,3% (T-DXd);
- Mediana PFS: 18,7 miesiąca (Perjeta) vs 28,8 miesiąca (T-DXd);
- Dostępność wielu linii leczenia celowanego (sekwencji leczenia): 1 linia (Perjeta) vs 4 linie (T-DXd);

należy uznać przyjęte modelowanie oraz długość horyzontu czasowego w analizie ekonomicznej za zasadne.

Patrząc na całościowy zakres analizy ekonomicznej, przeprowadzone w niej oszacowania opierały się w głównej mierze na bardzo konserwatywnych założeniach, na co niejednokrotnie zwracano uwagę również w AWA. Ma to ogromne znaczenie, zwłaszcza w świetle publikacji nowych danych zarówno z badania *Destiny-Breast02*, jak i *Destiny-Breast03*, które potwierdzając ogromną skalę benefitu klinicznego jaki wnosi T-DXd, zarazem pośrednio sugerują, że przeprowadzone kalkulacje w zakresie efektywności kosztowej zostały przeszacowane na niekorzyść trastuzumabu derukstekanu.

s.69-70,
Rozdział
5.3.2.

Odnotowano rekomendacje innych agencji HTA, m.in. kanadyjskiej, z których część uwag można odnieść również do niniejszej analizy, ze względu na przyjęcie przez wnioskodawcę analogicznych założeń. W uzasadnieniu warunkowo pozytywnej rekomendacji refundacyjnej CADTH z sierpnia 2022 r. wskazano szereg ograniczeń związanych z analizą ekonomiczną. Przede wszystkim podkreślono niedojrzałość danych OS z badania DESTINY-Breast03. Kolejnym ograniczeniem było wykorzystanie danych z badania EMILIA do długoterminowej ekstrapolacji oszacowania OS (powyżej czasu obserwacji z badania DESTINY-Breast03). Wskazano, że zdaniem ekspertów klinicznych,

⁷ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)

⁸

	<p>wyników badania EMILIA nie można uogólniać na populację z badania DESTINY-Breast03 ze względu na różnice między populacjami związane z wcześniejszym leczeniem. Ponadto wskazano, że sponsor przeszacował korzyści w zakresie OS dla 25-letniego horyzontu czasowego. Podkreślono również, że model ekonomiczny załączony do analiz był mało przejrzysty i elastyczny, przez co CADTH nie mógł w pełni zweryfikować jego wyników.</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>Przedstawione w CADTH oraz PBAC modele ekonomiczne zostały opracowane na danych z wcześniejszą datą odcięcia, a zatem przy założeniu większej niepewności dalszego utrzymywania się efektu zdrowotnego.</p> <p>Jak wskazano w omawianej AWA „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 $p=0,0037$).” Tym samym dojrzałe wyniki OS również wskazują na istotną statystycznie różnicę między interwencją badaną a komparatorem.</p> <p>Pojawianie się kolejnych publikacji potwierdzających wysoką skuteczność T-DXd pozwala wnioskować, że należy się spodziewać reewaluacji ocen przez część agencji HTA, ponieważ te wykonane wcześniej obarczone są ryzykiem niedoszacowania efektów klinicznych. Potwierdzają to chociażby informacje z opublikowanej agendy planu prac PBAC zgodnie z którymi w najbliższym czasie T-DXd ma być poddany ponownej ocenie⁹, a także opublikowana 20.12.2022 r. rekomendacja brytyjskiej NICE, w której na podstawie wyników badania DESTINY-Breast03 zaleca się trastuzumab derukstekan jako jedną z opcji leczenia HER2-dodatniego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi, po przednim zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia anty-HER2.</p> <p>Tym samym uwzględnianie opinii innych agencji HTA, w zakresie ograniczeń niniejszej analizy wydaje się dyskusyjne, ponieważ opiera się na innej dojrzałości ocenianych danych.</p>
<p>s.85 rozdział 10.</p>	<p>„Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Enhertu jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA: Niemcy, Szwecja, Luksemburg (na 31 wskazanych).”</p> <p><u>Komentarz:</u></p> <p>W czasie trwania procesu refundacyjnego dla Enhertu lista krajów, w których lek Enhertu jest finansowany [REDAKCE]</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹⁰

⁹ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/2022/PBAC-Intracycle-meeting-agenda-December-2022.pdf>

¹⁰ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i 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.)

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

