



**Enhertu (trastuzumab derukstekan)
we wskazaniu:
monoterapia dorosłych pacjentów z HER2-
dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym
lub przerzutowym, którzy otrzymali
wcześniej dwa lub więcej schematów
leczenia opartych na anty-HER2**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 7/2022

Data ukończenia: 09.02.2022

Spis treści

Spis treści	2
1 Kluczowe informacje / podsumowanie	4
2 PRZEDMIOT ANALIZY	9
2.1 Informacje podstawowe	9
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1. Przeciwwskazania.....	10
2.2.2. Diagnostyka	10
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	13
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	18
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	22
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	25
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	26
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	27
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	27
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	28
3.6 Horizon scanning.....	29
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	33
4.1 Szacowanie wielkości populacji	33
4.1.1. Opis metodyki	33
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	33
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	34
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	35
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	35
5.2 Opis badań	35
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	42
5.4 Ocena jakości badań	48
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	48
5.4.2. Opis komparatora.....	48
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	49
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania	49
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	50
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	50
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	50
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	51

6.1	Ocena skuteczności klinicznej	51
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	58
6.3	Podsumowanie siły interwencji	60
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	62
7.1	Dane wejściowe do modelu	62
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	62
7.2.1.	Założenia	62
7.2.2.	Dane wejściowe	62
7.2.3.	Wyniki	62
7.3.	Model farmakoekonomiczny	63
7.3.1.	Założenia	63
7.3.2.	Dane wejściowe	63
7.3.3.	Wyniki	64
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	65
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	67
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	71
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	73
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	73
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	73
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	73
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	73
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	73
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	73
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	74
9.1	Populacja docelowa	74
9.2	Wskaźniki oceny efektywności	74
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	74
10	PIŚMIENNICTWO	75
11	ZAŁĄCZNIKI	78
11.1.	Fragmenty EPAR dla leku Enhertu	78
11.2.	Strategie wyszukiwania	80
11.3.	Diagramy selekcji publikacji	82

1 Kluczowe informacje / podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Enhertu (trastuzumab derukstekan) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Kod ATC: L01XC41 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Produkt leczniczy Enhertu nie posiada statusu leku sierocego.

Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów.

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.

Kod ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka).

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia. 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.

Około 20% chorych na raka piersi ma guzy HER2-dodatnie, a HER2-dodatność wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i młodszą populacją chorych.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 465,1 (95%CI: 375,6; 578,5) [procent: 1,42 (95%CI: 1,15; 1,74)];
 - Kobiety: 891,8 (95%CI: 718,4; 1 111,1) [procent: 3,08 (95%CI: 2,60; 3,58)];
 - Mężczyźni: 10,4 (95%CI: 8,1; 13,1) [procent: 0,03 (95%CI: 0,02; 0,03)];

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 432,1 (95%CI: 344,2; 543,8) [procent: 2,17 (95%CI: 1,76; 2,67)];
 - Kobiety: 828,8 (95%CI: 658,6; 1 044,8) [procent: 5,41 (95%CI: 5,09; 5,79)];
 - Mężczyźni: 9,5 (95%CI: 7,4; 12,2) [procent: 0,04 (95%CI: 0,03; 0,04)];

Jednym z najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym w przypadku raka piersi jest nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+), które 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–.

Wytyczne praktyki klinicznej

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1). Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2018 r. przed datą rejestracji ocenianego leku (18.01.2021).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego, trastuzumab derukstekan jest preferowaną drugą linią leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie, a przy braku jego dostępności, opcję alternatywną stanowi 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 T-DM1 są wymienione jako najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.

Wytyczne NCCN 2021 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.

Wcześniejsze oceny Agencji

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły szerszej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Żadna z ocen nie dotyczyła pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, nieoperacyjnym lub przerzutowym, leczonym wcześniej dwoma lub więcej schematami leczenia opartymi na anty-HER2.

Lek Enhertu nie był także dotychczas oceniany w AOTMiT.

W 2017 oraz 2018 r. w Agencji był rozpatrywany lek Kadcyła (trastuzumab emtansine) w zbliżonym wskazaniu, a także – w 2020 r. – lek Nerlynx (neratynib), również w podobnym wskazaniu. Jednak w związku z niespełnieniem wszystkich wymagań dotyczących ocenianego wskazania, oba wymienione wyżej produkty lecznicze nie stanowią komparatorów dla leku Enhertu.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Dla III i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

Oceniane wskazanie, zawarte w ChPL jest szersze względem kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Leczeniu trastuzumabem derukstekanem zostali poddani pacjenci po już przebytych leczeniach trastuzumabem emtanzyną, które po czasie było nieskuteczne. W związku z tym lek ten został odrzucony jako komparator ocenianej technologii.

Zgodnie z informacjami z EPAR, kilka schematów leczenia może stanowić opcje alternatywne dla ocenianego leku, jednak na podstawie wytycznych i szczegółów dotyczących ocenianego wskazania należy stwierdzić, że najbardziej adekwatną opcją alternatywną jest tukatinib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., w ramach programu lekowego [leczenie przerzutowego, potwierdzonego histologicznie inwazyjnego raka piersi, uogólnionego (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), HER2-dodatniego raka piersi] finansowany jest: **lapatynib z kapecytabiną** (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) oraz **trastuzumab z kapecytabiną** (I lub kolejne linie leczenia).

Nier refundowaną w Polsce opcją terapeutyczną odnaniezoną w wytycznych klinicznych jest natomiast tukatinib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, który także będzie poddany ocenie podczas prac nad wykazem TLI.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych

wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem¹. Wymienione wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem dla ocenianej technologii pod względem statusu HER2 oraz stopnia zaawansowania nowotworu.

Zgodnie z dostępną literaturą, u większości pacjentów leczonych lekiem trastuzumab emtanzyna ujawnia się oporność wtórna.^{2,3} W związku z tym założono, iż większość pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną przejdzie na leczenie ocenianą technologią. Założenie jest związane z faktem, iż kryterium włączenia uczestników do głównego badania rejestracyjnego ocenianego leku było wcześniejsze leczenie trastuzumabem emtanzyną i wystąpienie oporności na tę substancję.

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie zapadalności to ok. 910 (760 – 1065) osób. W okresie wdrażania, szacowana populacja może obejmować ok. 340 (230 – 450) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 670 (655– 685) pacjentów w drugim roku refundacji.

Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania są ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Enhertu w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Były to jednoramiennie, wielośrodkowe, otwarte badania kliniczne fazy 1 oraz 2.

Jakość badań oceniono na wysoką (ocena 7/8 dla badania DESTINY Breast-01 oraz ocena 6/8 dla badania J101) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Do ograniczeń próby klinicznej w badaniu DESTINY Breast-01 – głównym badaniu rejestracyjnym – należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji, wykluczenie pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ponieważ lek jest eliminowany głównie drogą wątrobową) oraz niski odsetek uczestników z przerzutami do mózgu.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), DCR, CBR, PFS, a także OS.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Punkty końcowe odnoszące się do jakości życia pacjentów nie stanowiły pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych w badaniach rejestracyjnych.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Zaktualizowane dane z badania DESTINY Breast-01, dotyczące OS oparte na DCO z dnia 08 czerwca 2020 r. z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca wykazały medianę OS wynoszącą 24,6 miesiąca (95%CI: 23,1; NE), jednak, w związku z brakiem komparatora, wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie, co stanowi podstawę do odstąpienia od modelowania.

Ostatni zaktualizowany wynik mediany PFS w badaniu DESTINY Breast-01 wyniósł 19,4 miesiąca (95%CI: 14,1; NE), jednak ze względu na brak komparatora, interpretacja uzyskanych wyników jest znacznie utrudniona oraz obciążona niepewnością.

W najnowszej aktualizacji (DCO 8 czerwca 2020 r.) ORR wg IRC wyniósł 61,4% (95%CI: 54,0; 68,5).

Drugorzędowy punkt końcowy – czas trwania odpowiedzi wg IRC – w aktualizacji DCO wykazał medianę 14,8 miesiąca (95%CI: 13,8; 16,9), a kolejny zaktualizowany wynik mediany DoR wyniósł 20,8 miesiąca (95%CI: 15; NE).

¹Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.40.2018, Warszawa, 04 stycznia 2019 r. str. 71-72.

² L. Wang, Q. Wang, M. Gao, L. Fu, Y. Li, H. Quan, L. Lou, STAT3 activation confers trastuzumab-emtansine (T-DM1) resistance in HER2-positive breast cancer, *Cancer Science* 2018;109:3305–3315.

³ Y. Endo, Y. Shen, L. A. Youssef, N. Mohan, W. J. Wu, T-DM1-resistant cells gain high invasive activity via EGFR and integrin cooperated pathways, *mAbs* 2018, 10:7, 1003-1017.

Wyniki wspierającego badania J101 (n=51) potwierdzają wyniki badania głównego, ORR wyniósł 51,0% (95%CI: 36,6; 65,2), a mediana DoR 12,7 miesiąca (95% CI: 6,7, NE) w momencie odcięcia danych pierwotnych.

Najnowsze wyniki dla PFS i OS obserwowane w przypadku stosowania trastuzumabu derukstekan w dawce 5,4 mg/kg wykazują na korzyść kliniczne w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia w proponowanej populacji pacjentów, w której nie ma wyraźnie preferencyjnych opcji leczenia i w której nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

U prawie wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym obejmowały ILD/zapalenie płuc, zmniejszenie LVEF, wydłużenie QT i IRR.

Mediana ekspozycji na leczenie w badaniu DESTINY Breast-01 wynosiła 9,82 miesiąca (zakres: 0,7-37,1), przy 29,5% było leczonych przez >12 miesięcy. W związku z powyższym, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Ocena przyczynowości zdarzeń niepożądanych jest utrudniona ze względu na brak komparatora.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Na podstawie danych z bazy Euripid obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Enhertu wyniósł [REDACTED] PLN.

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 2,33 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 1,7 LYG (dolna granica 95% CI).

Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (2,33) wyniósł ok. [REDACTED] PLN.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. [REDACTED] PLN/LYG, [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym i [REDACTED].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym [REDACTED].

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje [REDACTED] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Dla porównania, dla produktu leczniczego Tukysa, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. [REDACTED] PLN, a oczekiwany ICER ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania i ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Enhertu odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (Francja i Wielka Brytania), 1 informację o odstąpieniu od oceny (Walia) oraz 1 informację o bieżącej ocenie (Szkocja), która zostanie opublikowana w styczniu 2022 r.

W 2 rekomendacjach pozytywnych warunkowych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Dotyczą one przedstawienia nowych dowodów z badania III fazy DESTINY-BREAST 02 w zakresie skuteczności klinicznej (m.in. PFS).

W wyniku wyszukiwania zagranicznych analiz HTA dla leku Enhertu odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: francuską, brytyjską oraz szwedzką.

Wyniki analiz HTA wskazują na liczne ograniczenia i niepewności związane z wyliczaniem kosztów użyteczności oraz efektywności związanych z stosowaniem ocenianej interwencji. Organizacje HTA są zgodne w swoich wnioskach dotyczących nieprawidłowości założeń w modelach farmakoekonomicznych dostarczonych przez firmy odpowiedzialne za ich przygotowanie. Główne niepewności dotyczą badania, na którym oparte zostały analizy ekonomiczne, tj. badania DESTINY Breast-01, które jest badaniem jednoramiennym, a także braku danych na temat długotrwałej skuteczności ocenianego leku.

Szwedzkie TLV wskazuje na dużą niepewność uzyskanych wyników ICUR wynoszących 1 051 876 SEK/QALY (ok. 474 501 PLN/QALY).

Francuskie HAS wskazuje na poważną niepewność dotyczącą wykorzystania niestabilnych danych dających niewymierny wpływ na uzyskane wyniki zdrowotne, a tym samym na oszacowany ICUR wynoszący 156 300 EUR/QALY (ok. 725 795 PLN/QALY) oraz ICER wynoszący 249 394 EUR/LY (ok. 1 158 086 PLN/LY).

Natomiast, brytyjski NICE wskazuje na brak jakiegokolwiek stopnia pewności w odniesieniu do skuteczności produktu leczniczego Enhertu, co z kolei przekłada się na wysoką niewiarygodność wyników efektywności kosztowej, nie dającą podstaw do podejmowania decyzji w zakresie jego finansowania.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badań rejestracyjnych, w tym: braku grupy kontrolnej uniemożliwiającej porównanie ocenianej terapii do innych alternatywnych opcji leczenia, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku oraz ograniczeń związanych danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu.

Dodatkowo oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Enhertu obarczone jest błędem i stanowi wartość orientacyjną.

Wymienione niepewności pokrywają się z informacjami przedstawionymi przez inne kraje europejskie: Wielka Brytania, Szwecja, Francja oraz przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Znaczenie tych niepewności mogłoby być zmniejszone w przypadku zastosowania stosownych mechanizmów RSS.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku
Substancja czynna	Trastuzumab derukstekan
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2. Kod ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka)
Kryteria diagnostyczne	Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekaniem powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ według hybrydyzacji in situ (in situ hybridization, ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do 3 diagnostyki in vitro (in vitro diagnostic, IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów.
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Enhertu, trastuzumab derukstekan, jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Przeciwciałem jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anti-HER2 przyłączoną do derukstekanu, inhibitora topoizomazy I (DXd), związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Koniugat przeciwciała z lekiem jest stabilny w osoczu. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleksu trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i rozszczepieniu wewnątrzkomórkowego łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają regulacji w górę w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu, DXd po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. DXd, pochodna eksatekanu, jest około 10 razy silniejsza niż SN-38 - aktywny metabolit irynotekanu. Badania in vitro wskazują, że ta część trastuzumabu derukstekanu, którą stanowi przeciwciałem, i która ma taką samą sekwencję aminokwasów jak trastuzumab, również wiąże się z receptorem FcγRIIIa i dopełniaczem C1q. Przeciwciałem pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2. Ponadto przeciwciałem hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC41
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports, PSURs</i>).
Data dopuszczenia do obrotu	18.01.2021 r. Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg – EU/1/20/1508/001
Podmiot odpowiedzialny	Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Niemcy

Źródło: ChPL Enhertu.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:

- L-histydyna,
- L-histydyny chlorowodorek jednowodny,
- Sacharoza,
- Polisorbat 80.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ według hybrydyzacji in situ (ang. *in situ hybridization*, ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do 3 diagnostyki in vitro (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.

Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać:

- pełną morfologię krwi,
- standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA),
- stężenie bilirubiny całkowitej,
- klirens kreatyniny (GFR),
- test ciążowy – u kobiet.

2.2.1.2 Monitorowanie

Badania diagnostyczne w trakcie leczenia:

- Pełna morfologia krwi przed każdym podaniem leku.
- Standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA) w celu oceny LVEF w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- Stężenie bilirubiny całkowitej – pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ raza górnej granicy normy (GGN), niezależnie od wartości transaminazy asparaginianowej (AspAT) należy uważnie monitorować.
- Klirens kreatyniny – należy uważnie monitorować pacjentów z umiarkowanymi [$CL_{Cr} \geq 30$ i < 60 ml/min] lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
- Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć także konsultację z pulmonologiem (monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc).
- U kobiet, które zajdą w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu lub w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu, zaleca się ściśle monitorowanie.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Rak piersi

Klasyfikacja ICD-10:

C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka);

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

C50.1 Nowotwór złośliwy (centralna część sutka);

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

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

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

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

C50.6 Nowotwór złośliwy (część pachowa sutka);

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

C50.9 Nowotwór złośliwy (sutek, nieokreślony).

Definicja⁴

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

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

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

Epidemiologia⁵

W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Tabela 2 przedstawia wartości współczynników zachorowalności i umieralności na raka piersi w Polsce w 2018 roku.

⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r., str. 26.

⁵ U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 06.12.2021].

Tabela 2. Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w 2018 roku

	Współczynnik surowy (rzeczywisty)	Współczynnik standaryzowany wg populacji światowej	Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej
Współczynnik zachorowalności	95,2 / 100 000	53,3 / 100 000	92,4 / 100 000
Współczynnik umieralności	34,8 / 100 000	14,7 / 100 000	33,2 / 100 000

Źródło: Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN, U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 06.12.2021].

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka. Istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest wiek. Zauważono wzrost zachorowalności w grupie powyżej 35. roku życia, natomiast szczyt zachorowań przypada w grupie wiekowej 50-70 lat. Do czynników powodujących większe ryzyko zachorowania można zaliczyć przede wszystkim: pierwszą miesiączkę we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (ang. *Gail model*). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych⁶.

Obraz kliniczny⁷

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Rokowanie⁸

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%.

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

⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Poooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r., str. 27–28.

⁷ Ibidem, str. 29.

⁸ Ibidem, str. 29.

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Enhertu stosowany we wskazaniu: monoterapia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii B.1.14 Breast Cancer (ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi [sutka]). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 48,80 nowych przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana z rakiem piersi wynosiła odpowiednio 463,80 na 100 tys. ludności u obu płci.

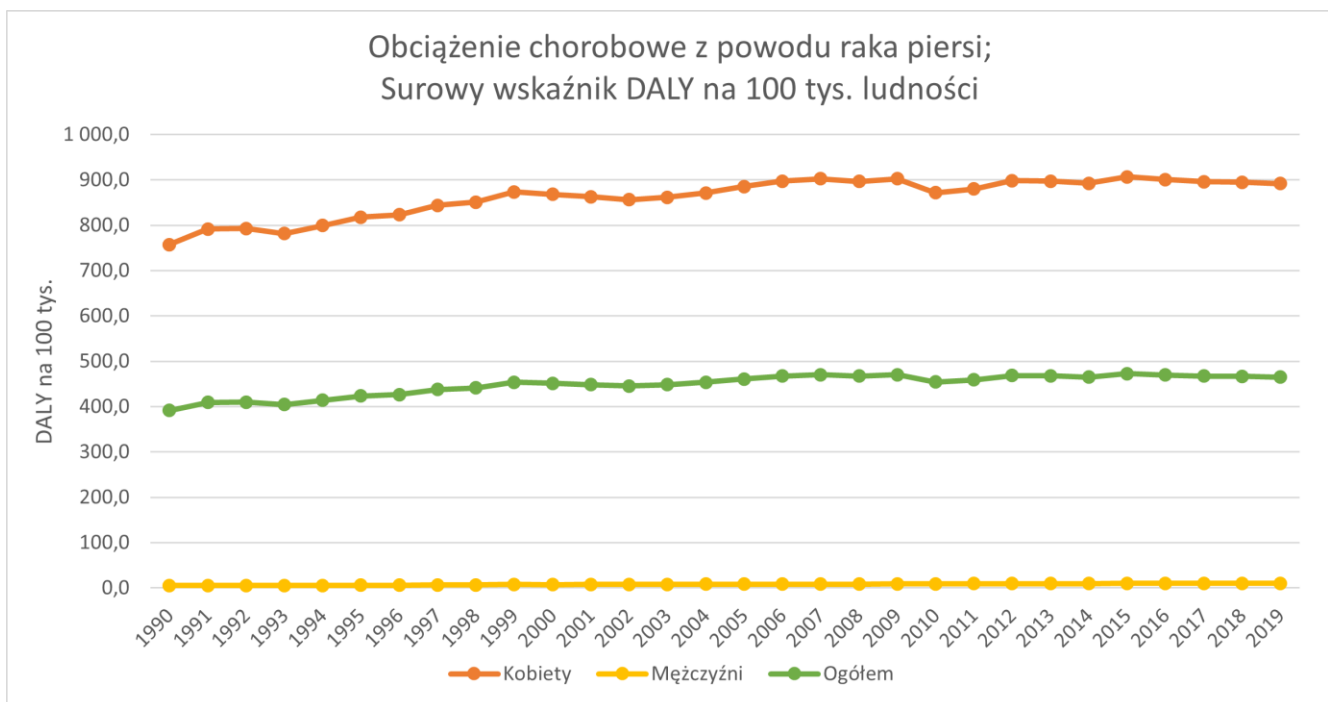
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 465,1 (95%CI: 375,6; 578,5) [procent: 1,42 (95%CI: 1,15; 1,74)];
 - Kobiety: 891,8 (95%CI: 718,4; 1 111,1) [procent: 3,08 (95%CI: 2,60; 3,58)];
 - Mężczyźni: 10,4 (95%CI: 8,1; 13,1) [procent: 0,03 (95%CI: 0,02; 0,03)];

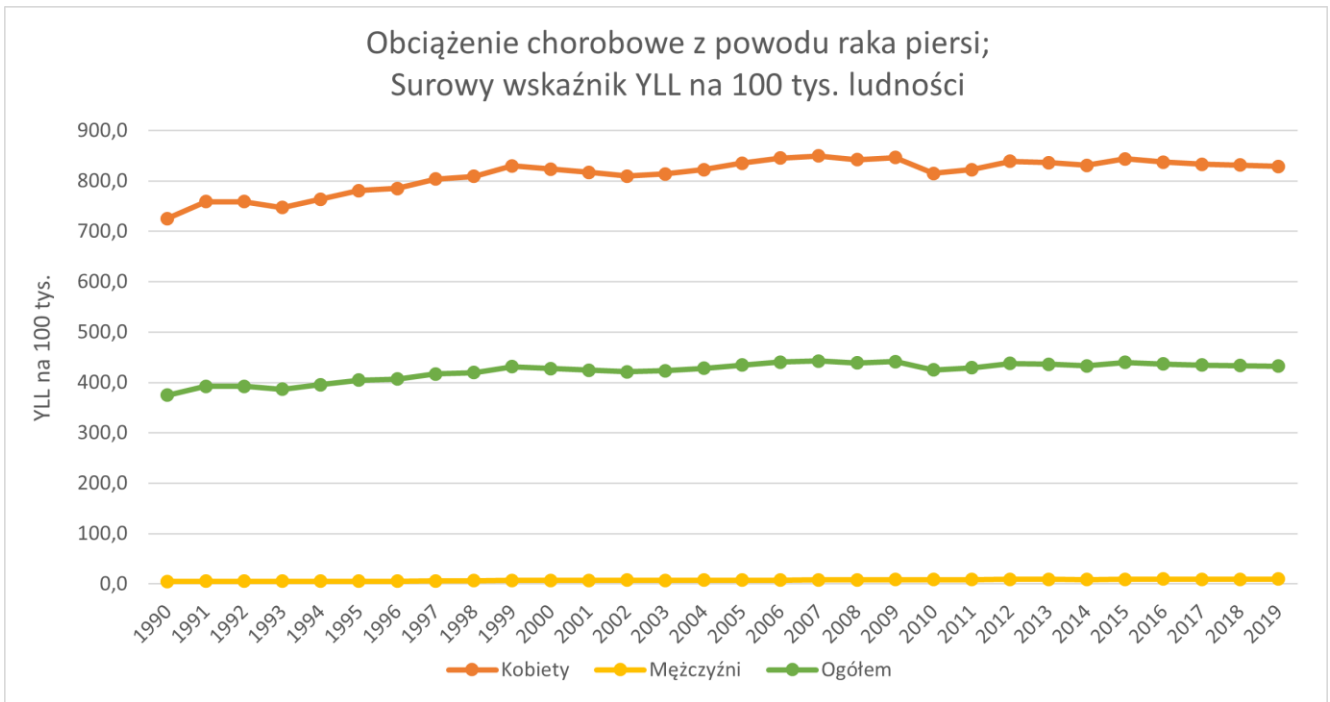
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 432,1 (95%CI: 344,2; 543,8) [procent: 2,17 (95%CI: 1,76; 2,67)];
 - Kobiety: 828,8 (95%CI: 658,6; 1 044,8) [procent: 5,41 (95%CI: 5,09; 5,79)];
 - Mężczyźni: 9,5 (95%CI: 7,4; 12,2) [procent: 0,04 (95%CI: 0,03; 0,04)];

Poniżej przedstawiono wykresy trendu dla DALY i YLL.



Rysunek 1. Wykres trendu dla DALY



Rysunek 2. Wykres trendu dla YLL

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka piersi zostały oszacowane w zależności od faz choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego raka piersi do 0,54 dla terminalnej fazy raka piersi. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka piersi wg GBD 2019 r. (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak piersi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,631 (0.456-0.782)

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem piersi

-	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL [wartość bezwgl. (zakres)]	164 318,1 (130 565,1; 207 130,7)	1 775,8 (1 371,1; 2 261,2)	166 094 (132 296,3; 208 995)
DALY [wartość bezwgl. (zakres)]	176 815,1 (142 437,4; 220 291,4)	1 939,6 (1 514,6; 2 439,6)	178 754,7 (144 376,4; 222 350,6)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 06.12.2021].

Inne dane zaczerpnięte z ChPL, badania klinicznego lub EPAR Enhertu:

- Mediana wieku z badania rejestracyjnego DESTINY Breast01: 55 lat (przedział: od 28 do 96); 65 lat lub więcej (23,9%).
- Mediana czasu trwania odpowiedzi dla mediany czasu trwania obserwacji równej 20,5 miesiąca wynosiła 20,8 miesiąca (95% CI: 15,0; NR), przy czym 81,5% pacjentów wykazało odpowiedź \geq 6 miesięcy (95% CI: 72,2; 88,0) – zaktualizowane wartości po zamknięciu bazy danych badania.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi dla mediany czasu trwania obserwacji równej 11,1 miesiąca wynosiła 14,8 miesiąca (95% CI: 13,8; 16,9), przy czym 81,3% pacjentów wykazało odpowiedź \geq 6 miesięcy (95% CI: 71,9; 87,8), a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 16,4 miesiąca (95% CI, 12,7 do NR).
- Wyniki skuteczności aktualnie zatwierdzonych w UE terapii dla uprzednio leczonych pacjentek z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi wskazują, że ORR dla dostępnych terapii wynoszą od 16 do 26,7%, a czas trwania odpowiedzi wynosi około 6 miesięcy, PFS natomiast, mieści się w przedziale 4,9-5,6 miesięcy.
- Spośród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% potrójnie ujemnych.
- Około 20% chorych na raka piersi ma guzy HER2-dodatnie, a HER2-dodatniość wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i młodszą populacją chorych.
- Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet na całym świecie (11,6% wszystkich lokalizacji nowotworu) i wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów u kobiet (6,6% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w 2018 r.).
- Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia.
- 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.
- W 2018 r. szacuje się, że było 1 410 831 kobiet żyjących z rakiem piersi w UE-27, u których zdiagnozowano go w ciągu ostatnich 5 lat, co odpowiada 5-letniemu wskaźnikowi chorobowości wynoszącemu 623,6 na 100 000.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja⁹

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 rak piersi u kobiet jest klasyfikowany pod kodem: C50

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Dzieli się na dwie kategorie: przedinwazyjny lub naciekający.

Przedinwazyjny rak piersi (in situ)

- Rak przewodowy in situ (DCIS) jest zmianą przednowotworową – nie jest to jeszcze rak, ale może się rozwinąć i stać się naciekającą formą raka piersi. W tego typu nowotworze komórki nowotworowe znajdują się w przewodach mlekowych, ale nie rozprzestrzeniły się do zdrowej tkanki piersi. Śródnabłonkowa neoplazja zrazikowa (nazywana wcześniej rakiem zrazikowym in situ) występuje, gdy dochodzi do zmian w komórkach wyściełających zraziki. Wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w przyszłości. Śródnabłonkowa neoplazja zrazikowa nie jest tak naprawdę stricte rakiem piersi i chociaż kobiety nim obciążone będą poddawane regularnej kontroli, większość nie zachoruje na raka piersi.

Naciekający rak piersi

- To nazwa nadana nowotworowi, który rozprzestrzenił się poza przewodami (naciekający przewodowy rak piersi) lub zrazikami (naciekający zrazikowy rak piersi). Można je dalej klasyfikować według ich typu histologicznego, np. rak cewkowy, śluzowy, rdzeniasty i brodawkowaty, są rzadszymi podtypami raka piersi. Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby:

Wczesny rak piersi

⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr 015/2020*, Warszawa, 19.02.2021, str. 12.

- Guz nie rozprzestrzenił się poza piers i węzły chłonne pachowe (znany również jako rak piersi w stopniu 0-IIA).

Miejscowo zaawansowany rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (stopień IIB-III).

Przerzutowy rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca (stopień IV). Guzy w odległych miejscach nazywane są przerzutami.

Zaawansowany rak piersi

- Termin używany do opisanego zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Podtypy oparte na statusie receptora hormonalnego i ekspresji genu HER2

- Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. Jest to bardzo istotne, czy nowotwór posiada receptor estrogenowy (ER) lub receptor progesteronowy (PgR), a także receptor HER2, gdyż biorą one udział w rozwoju komórek nowotworowych. Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne. Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2 w następujący sposób: luminalny A (ER- i PgR-dodatnie, HER2-ujemne), luminalny B (ER-i/lub PgR-dodatni, HER2-dodatnie lub ujemne), z nadekspresją HER2 (ER- i PgR-ujemne, HER2-dodatnie) i potrójnie ujemne (bazalne).

Około 20% chorych na raka piersi ma guzy HER2-dodatnie, a HER2-dodatniość wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i młodszą populacją chorych. Chociaż terapie ukierunkowane na anty-HER2 poprawiły wyniki leczenia, nie są one skuteczne w leczeniu miejscowo zaawansowanych/przerzutowych nowotworów, a choroba niezmiennie postępuje¹⁰.

Epidemiologia^{11,12}

Spośród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% potrójnie ujemnych.

Świat: Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet na całym świecie (11,6% wszystkich lokalizacji nowotworu) i wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów u kobiet (6,6% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w 2018 r.). Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia. Według danych GLOBOCAN 2018, 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.

Europa: Rak piersi jest najczęściej występującym rakiem kobiecym w Europie, z szacowaną liczbą nowych zdiagnozowanych przypadków wynoszącą ponad pół miliona kobiet w 2018 r. Jest to również druga najczęstsza przyczyna zgonów związanych z rakiem. Oznacza to dwa razy więcej nowych przypadków raka piersi rocznie niż raka w jakimkolwiek innym miejscu. Jedna na osiem europejskich kobiet przed osiągnięciem wieku 85 lat zachoruje na raka piersi. Około 80% przypadków raka piersi w Europie występuje u kobiet w wieku powyżej 50 lat. W 2018 r. szacowano, że w UE-27 było 1 410 831 kobiet żyjących z rakiem piersi, u których zdiagnozowano go w ciągu ostatnich 5 lat, co odpowiada 5-letniemu wskaźnikowi chorobowości wynoszącemu 623,6 na 100 000. U mężczyzn rak piersi jest rzadkim schorzeniem, stanowiącym < 1% wszystkich rozpoznań raka piersi.

Polska: W 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75). U kobiet rak piersi był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym – 22,5% (23,5% – kobiety < 30. roku życia, 29% – kobiety w średnim wieku, 18% – kobiety ≥ 65. roku życia) oraz zajmował drugie miejsce, po raku oskrzeli i płuca, pod względem przyczyny zgonów nowotworowych – 15% (5,1% – kobiety < 30. roku życia, 18,5% – kobiety w średnim wieku, 13,7% – kobiety ≥ 65. roku życia). Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko, a odsetek zgonów na nowotwory złośliwe piersi u mężczyzn w Polsce w 2018 r. wyniósł 0,1%.

¹⁰ European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020, str. 11.

¹¹ Ibidem, str. 11.

¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr 015/2020*, Warszawa, 19.02.2021, str. 13.

Klasyfikacja

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

Tabela 5. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) (Zalecenia PTOK, 2018)

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

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, str. 221.

Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (Zalecenia PTOK, 2018)

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM		
	Guz (Tumor)	Węły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM		
	Guz (Tumor)	Węły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, str. 222.

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych. Poniższa tabela przedstawia definicję podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów.

Tabela 7. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (Zalecenia PTOK, 2018)

Cecha	Luminalny rak piersi				Rak trójujemny
	Luminalny A	Luminalny B	HER2-dodatni rak piersi		
			Luminalny HER2+	Nieluminalny HER2+	
ER	+	+	+	+	-
PgR	+	Każdy	< 20%	Każdy	-
HER2	-	-	-	+	+
Ki67	< 20%	< 20%	Każdy	Każdy	Każdy

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, str. 222.

Rokowanie^{13,14}

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV - < 5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

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

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 8. Kryteria populacji docelowej z ChPL oraz badania rejestracyjnego

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazanie do stosowania:</u> Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> W celu włączenia do badania, uczestnicy musieli spełniać wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥20 lat w Japonii i Korei oraz ≥18 lat w USA (w innych krajach należało kierować się wytycznymi dotyczącymi wieku, w którym można wyrazić zgodę na udział w badaniu). Histopatologicznie udokumentowany rak piersi, który: <ul style="list-style-type: none"> był nieresekcyjny lub z przerzutami,

¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr 015/2020*, Warszawa, 19.02.2021, str. 13.

¹⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r., str. 29.

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
<ul style="list-style-type: none"> • Sacharoza, • Polisorbat 80. <p><u>Specjalne środki ostrożności:</u></p> <p>Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identyfikowalność <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc <p>Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wsze kich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0 i można je wznowić zgodnie z instrukcją. W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2 lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥ 1 mg/kg prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni lub do całkowitego ustąpienia objawów klinicznych i radiologicznych (TK klatki piersiowej). Następnie należy stopniowo odstawiać produkt leczniczy Enhertu przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu należy całkowicie odstać u pacjentów, u których stwierdzono jakąkolwiek objawową (stopnia 2 lub wyższego) śródmiąższową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc. Pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia <p>W badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu zgłaszano przypadki neutropenii, w tym gorączki neutropenicznej. Należy wykonać pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu i przed każdym podaniem oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory <p>W trakcie stosowania terapii anty-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). U 234 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy otrzymali produkt leczniczy Enhertu w dawce 5,4 mg/kg, odnotowano trzy przypadki (1,3%) bezobjawowego zmniejszenia LVEF, z których dwa (0,9%) były stopnia 2, a jeden (0,4%) stopnia 3. Częstość występowania LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub wielobramkowa angiografia radioizotopowa [MUGA]) wynosiła 37 (16,9%); wszystkie przypadki były stopnia 2. Nie zaobserwowano spadku LVEF do poniżej 40% ani bezwzględnego zmniejszenia o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ z potwierdzoną ekspresją HER2-dodatnią (osoby z dodatnim receptorem estrogenowym/progesteronowym mogły być włączone do badania, jeśli były HER2-dodatnie) zgodnie z wytycznymi American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists poddanymi ocenie w centralnym laboratorium. • Uczestnicy musieli posiadać odpowiednią próbkę guza dostępną celem potwierdzenia statusu HER2 przez centralne laboratorium (w oparciu o najbardziej aktualną próbkę nowotworu). • U pacjentów musiał wystąpić rak piersi oporny (ang. <i>resistant or refractory</i>) na działanie TDM1, z udokumentowaną kliniczną lub radiograficzną progresją choroby w trakcie lub po leczeniu TDM1. <ul style="list-style-type: none"> ○ Do udziału w części 2b badania, uczestnicy musieli przerwać leczenie TDM1 z powodów innych niż oporność (ang. <i>resistant or refractory</i>) choroby na leczenie. • Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany zgodnie z Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1). • Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>, LVEF) $\geq 50\%$. • Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 lub 1. • Odpowiednia funkcja szpiku kostnego, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (nie wolno podawać czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów [ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>, G-CSF] w ciągu 1 tygodnia przed oceną przesiewową). ○ Liczba płytek krwi (PLT) $\geq 100 \times 10^9/l$ (transfuzja płytek krwi nie była dozwolona w ciągu 1 tygodnia przed oceną przesiewową). ○ Poziom hemoglobiny (HGB) $\geq 9,0$ g/dl (transfuzja czerwonych krwinek [ang. <i>red blood cells</i>, RBC] nie była dozwolona w ciągu 1 tygodnia przed oceną przesiewową). • Odpowiednia czynność nerek, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klirens kreatyniny (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. <i>glomerular filtration rate</i>, GFR) ≥ 30 ml/min, obliczony za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta, pomnożony przez 0,85 w przypadku kobiet. • Odpowiednia czynność wątroby, w tym łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności wątroby, zdefiniowane jako następujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prawidłowa czynność wątroby do łagodnych zaburzeń czynności wątroby: bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i>, TBL) $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN) lub $< 3 \times$ ULN w przypadku udokumentowanego zespołu Gilberta lub przerzutów do wątroby na początku badania oraz aminotransferaza asparaginianowa (AST, AspAT)/aminotransferaza alaninowa (ALAT, AIAT, ALT) $\leq 5 \times$ ULN. ○ Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: TBL $> 1,5 \times$ ULN i $\leq 3 \times$ ULN oraz AST/ALT $\leq 5 \times$ ULN. Po włączeniu do badania około 10 uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należało wykluczyć kolejnych uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. • Odpowiednia funkcja krzepnięcia krwi, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>, INR) i czas częściowej tromboloplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>, APTT) $\leq 1,5 \times$ ULN. • Jeśli mniej niż 100 z planowanych 150 uczestników włączonych do badania i otrzymujących dawki w RP2D (zalecana dawka w fazie 2 badania) (20 z etapu PK [farmakokinetyk] w części 1 badania, 30 z etapu ustalania dawki w części 1 badania i 100 z części 2a badania) miało w wywiadzie leczenie pertuzumabem w stadium przerzutowym, można kontynuować zapisy, aby osiągnąć tę liczbę, natomiast, dla wspomnianych dodatkowych uczestników wymagane było wcześniejsze leczenie pierwszym lub drugim rzutu pertuzumabem w zaawansowanym/przerzutowym raku piersi.

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
<p>wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA) w celu oceny LVEF. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględnie zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu. Produkt leczniczy Enhertu należy trwale odstawić u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksyczne działanie na zarodek i płód <p>Produkt leczniczy Enhertu może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inh bitor topoisomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży.</p> <p>U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu ustalić status ciąży. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu. Należy doradzić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topoisomerazy I, DXd, produkt leczniczy Enhertu należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uczestnicy badania mieli być zdolni i chętni do podporządkowania się procedurom i wizytom według protokołu. <ul style="list-style-type: none"> ○ Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym musieli wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznej formy antykoncepcji lub unikanie stosunków płciowych w trakcie i po zakończeniu badania oraz przez co najmniej 4,5 miesiąca po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Dla celów protokołu metody uważane za wysoce skuteczne metody antykoncepcji obejmowały: <ul style="list-style-type: none"> - Skojarzona (zawierająca estrogeny i progestageny) antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji (doustna, dopochwowa, transdermalna); - Tyko progestagenowa antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji (doustna, do wstrzykiwań, do implantacji); - Wkładka wewnątrzmaciczna; - Wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony; - Obustronne zamknięcie jajowodów; - Poddany wazektomii partner; - Całkowita abstynencja seksualna zdefiniowana jako powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych w trakcie i po zakończeniu badania oraz przez co najmniej 4,5 miesiąca po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Okresowa abstynencja (metody kalendarzowe, objawowo-termiczne, poowulacyjne) nie jest dopuszczalną metodą antykoncepcji. - Brak potencjału rozrodczego zdefiniowano jako kobiety przed menopauzą z udokumentowanym podwiązaniem jajowodów lub histerektomią; postmenopauzę zdefiniowano jako 12 miesięcy spontanicznej amenorrhoei (w wątpliwych przypadkach potwierdzeniem była próbka krwi z jednoczesnym stężeniem hormonu folikulotropowego >40 mIU/mL i estradiolu <40 pg/mL [147 pmol/L]). Kobiety stosujące hormonalną terapię zastępczą (HRT), których status menopauzalny był wątpliwy, musiały stosować jedną z metod antykoncepcji zalecanych dla kobiet w wieku rozrodczym, jeśli chciały kontynuować HRT w trakcie badania. W przeciwnym razie musiały zaprzestać stosowania HRT, aby umożliwić potwierdzenie stanu pomenopauzalnego przed włączeniem do badania. W przypadku większości form HRT pomiędzy zaprzestaniem terapii a pobraniem krwi upłynęło co najmniej 2 do 4 tygodni; odstęp ten zależał od rodzaju i dawki HRT. Po potwierdzeniu statusu pomenopauzalnego pacjentki mogły wznowić stosowanie HRT w trakcie badania bez stosowania metody antykoncepcyjnej. • Mężczyźni, którzy byli płodni i aktywni seksualnie musieli być skłonni do stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji, jeśli ich partnerki były w wieku rozrodczym. • Mężczyźni nie mogli zamrażać ani oddawać nasienia począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz co najmniej 4,5 miesiąca po ostatnim podaniu badanego leku. Zachowanie nasienia należało rozważyć przed włączeniem do badania. • Kobiety uczestniczące w badaniu nie mogły oddawać ani pobierać na własny użytek komórek jajowych od momentu rozpoczęcia badań przesiewowych i przez cały okres leczenia w ramach badania oraz przez co najmniej 4,5 miesiąca po ostatnim podaniu leku w ramach badania. • Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu przed wykonaniem jakichkolwiek procedur lub testów specyficznych dla badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Uczestników, którzy spełniali którekolwiek z poniższych kryteriów, dyskwalifikowano z udziału w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją/rejestracją; objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa II do IV wg New York Heart Association); stężenie troponiny zgodne z zawałem mięśnia sercowego wg definicji producenta; niestabilna dławica piersiowa; lub poważne

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
	<p>zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia w ciągu 28 dni przed randomizacją/rejestracją.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skorygowane wydłużenie odstępu QT (QTc) >470 milisekund (kobiety) lub >450 milisekund (mężczyźni) na podstawie średniej z przesiewowego, potrójnego 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu (EKG). • Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenie płuc w wywiadzie (niezakaźne) wymagające stosowania steroidów, obecna ILD/zapalenie płuc lub podejrzenie ILD/zapalenie płuc, którego nie można wykluczyć na podstawie badań obrazowych podczas badania przesiewowego • Przerzuty do mózgu, które były nieleczone, objawowe lub wymagały terapii w celu kontroli objawów, jak również jakakolwiek historia napromieniania, operacji lub innej terapii, w tym steroidów lub leków przeciwdrgawkowych, w celu kontroli objawów związanych z przerzutami do mózgu w ciągu 2 miesięcy (60 dni) od randomizacji/rejestracji. Po włączeniu do RP2D około 30 uczestników z nieaktywnymi przerzutami do mózgu (20% ze 150 planowanych do otrzymania RP2D), kolejni uczestnicy z jakimkolwiek obecnym lub przeszłym wywiadem w kierunku przerzutów do mózgu mieli zostać wykluczeni. • W opinii badacza występowała klinicznie istotna choroba rogówki. • Występowanie w przeszłości ciężkich reakcji nadwrażliwości na inne mAbs (ang. <i>monoclonal antibodies</i>, przeciwciała monoklonalne). • Nadużywanie substancji lub stany chorobowe, takie jak klinicznie istotna choroba serca lub płuc, lub stany psychiczne, które w opinii badacza mogłyby zakłócać udział uczestnika w badaniu klinicznym lub ocenę wyników badania klinicznego. • Czynniki społeczne, rodzinne lub geograficzne, które mogłyby zakłócić udział w badaniu lub obserwację. • Niekontrolowane zakażenie wymagające dożylnego podawania antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych. • Znane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B bądź typu C. Uczestnicy mieli być poddani badaniu na obecność wirusa HIV przed randomizacją, jeśli jest to wymagane przez lokalne przepisy lub IRB/IEC. • Inne nowotwory złośliwe w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry niebędącego czerniakiem, choroby in situ lub innych guzów łitych leczonych z intencją wyleczenia, bez oznak choroby przez ≥ 3 lata. • Wcześniejsze leczenie koniugatem przeciwciało-lek (ang. <i>Anti HER2-Antibody Drug Conjugate</i>, ADC) składającym się z pochodnej egzatecanu, który jest inhibitorem topoizomazy. • Niewyjaśnione działania toksyczne związane z wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym, zdefiniowane jako działania toksyczne (inne niż łysienie), które nie ustąpiły do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego. Uczestnicy z przewlekłymi działaniami toksycznymi stopnia 2 mogli zostać zakwalifikowani według uznania badacza po konsultacji z Sponsor Global Clinical Lead lub wyznaczoną przez niego osobą (np. neuropatia stopnia 2 wywołana chemioterapią). • Radioterapia terapeutyczna lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub radioterapia paliatywna w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. • Ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe, terapia przeciwciałami, terapia retinoidami lub terapia hormonalna w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania; lub leczenie nitrozomocznikiem lub mitomycyną C w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; lub leczenie małocząsteczkowymi lekami celowanymi w ciągu 2 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem badania, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy. • Obecne leczenie silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i inhibitorami polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B (wymagany był okres oczyszczania z inhibitora wynoszący ≥ 3 eliminacyjne okresy półtrwania). • Udział w terapeutycznym badaniu klinicznym w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania (w przypadku małocząsteczkowych leków celowanych [np. inhibitorów] ten okres nieuczestniczenia wynosił 2 tygodnie lub 5 okresów półtrwania, w zależności od

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
	<p>tęgo, który z nich był dłuższy); lub bieżące uczestnictwo w innych procedurach badawczych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę. • Uczestnik badania nie mógł być członkiem rodziny personelu ośrodka badawczego ani personelu Sponsora badania. • Występowanie w przeszłości ciężkich reakcji nadwrażliwości na substancje lecznicze lub nieaktywne składniki produktu leczniczego.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Enhertu; oraz European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020, str. 113–116.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.12.2021. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Opis wytycznych ograniczono do 3 dokumentów kierując się przede wszystkim ich aktualnością oraz uwzględnieniem zastosowania ocenianej technologii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Odnalezione wytyczne PTOK 2018 opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku tj. przed 18.01.2021.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2018 (Polska) Aktualizacja na dzień 14.02.2019</p>	<p><u>Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o radykalnej intencji (II, A). • U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C). • U chorych z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w uzupełniającym leczeniu upłynęło więcej niż 12 miesięcy (II, B). • Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych (III, C). <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi z cechą HER2+ (stoper IV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą HER2+ wskazane jest skojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 (I, A). • W wybranych przypadkach można rozważyć skojarzenie HT (IA) z leczeniem anty-HER2 (II, C). Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A). Hormonoterapię i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B). • Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A). • Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C). • Leczenie anty-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A). • W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A). W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trantuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B).

	<ul style="list-style-type: none"> • W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtansyną (T-DM1) (I, A). • W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B). • Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B). • W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A). • U chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu CHT stosowanej w skojarzeniu z anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 z HT (III, B). • U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, B). • Zastosowanie wielolekowej CHT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji (III, B). • U chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT, można rozważyć ich ponowne zastosowanie, jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksoidów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (w przypadku stosowania antracyklin) (II, B). • W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamid i metotreksatu, kapecytabiny lub winorebiny (II, B). • U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) można rozważyć miejscowe leczenie ablacyjne (chirurgia, stereotaktyczna RT, termoablacja, dotętnicza CHT) (III, C). • U chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anty-HER2 (III, C). • Jeśli przerzutom do mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, po zastosowaniu leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię systemowego leczenia (III, C).
<p>European Society for Medical Oncology, ESMO 2021 (Europa)</p>	<p>Rak piersi HER2-dodatni</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia drugiego rzutu:</u></p> <p><i>Second-line treatment recommendations:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab derukstekan jest preferowaną drugą linią leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie [I, A]. <i>Trastuzumab deruxtecan is the preferred second-line therapy after progression on a taxane and trastuzumab [I, A].</i> • T-DM1 jest opcją leczenia drugiego rzutu przy progresji po taksanie i trastuzumabie w przypadkach, gdy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A]. <i>T-DM1 is a second-line treatment option after progression on a taxane and trastuzumab in cases where trastuzumab deruxtecan is not available [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A].</i> • Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab lub trastuzumab derukstekan mogą być stosowane w leczeniu drugiego rzutu u wybranych pacjentów z BM (z ang. <i>brain metastases</i>, przerzuty do mózgu) [II, A]. • Tucatinib-capecitabine-trastuzumab or trastuzumab deruxtecan may be used in the second-line setting in selected patients with BMs [II, A]. <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia trzeciego rzutu i dalszych linii:</u></p> <p><i>Treatment options for third line and beyond</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-A], trastuzumab derukstekan [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A] oraz T-DM1 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A] wydają się być najbardziej aktywnymi opcjami terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności. <i>Tucatinib-capecitabine-trastuzumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-A], trastuzumab deruxtecan [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A] and T-DM1 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A] appear to be the most active treatment options in the third-line setting. The choice of treatment depends on prior second-line therapy, patient characteristics, toxicity profile and availability.</i> • W kolejnych liniach leczenia lapatynib jest opcją terapii popartą dowodami, którą należy stosować najlepiej w skojarzeniach (np. z kapecytabiną, trastuzumabem lub ET) [I, C]. <i>In later lines of therapy, lapatinib is an evidence-based therapy option to be used preferably in combinations (e.g. with capecitabine, trastuzumab or ET) [I, C].</i> • Neratinib [I, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1; ESCAT score: I-A; zatwierdzony przez FDA, nie zatwierdzony przez EMA] oraz margetuksymab [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A; zatwierdzony przez FDA ale nie zatwierdzony przez EMA] można ostrożnie rozważyć w scenariuszu późnej fazy. Chociaż nie ma danych porównawczych, najbardziej odpowiednim może być zastosowanie u pacjentów, którzy wyczerpali wszystkie standardowe opcje leczenia [V, C]. Jednak w HER2-dodatnim MBC, nie ma dowodów na sekwencjonowanie TKI po TKI (z ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>, inhibitor kinazy tyrozynowej). • <i>Neratinib [I, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1; ESCAT score: I-A; FDA approved, not EMA approved] and margetuximab [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A; FDA approved, not EMA approved] can be considered reasonable approaches in the late-line scenario. Although there are no comparative data, the most appropriate setting might be in patients who have exhausted all standard therapy options [V, C]. However, in HER2-positive MBC, there is no evidence for sequencing a TKI after a TKI.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Kontynuacja terapii opartej na anty-HER2 jest obecnie klinicznym standardem dla pacjentów z guzami HER2-dodatnimi. Jeśli inne terapie anty-HER2 zostały wyczerpane, nie są uważane za odpowiednie lub nie są dostępne, należy rozważyć trastuzumab poza progresją [III, A]. • <i>Continued anti-HER2-based therapy is the current clinical standard for patients with HER2-positive tumours. If other anti-HER2 therapies have been exhausted, are not considered suitable or are not available, trastuzumab beyond progression should be considered [III, A].</i> 																																											
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2021 (USA)	<p>Leczenie systemowe choroby nawrotowej nieresekcyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub w stopniu zaawansowania IV (M1) <i>Systemic therapy regimens for recurrent unresectable (local or regional) or stage iv (M1) disease</i></p> <p>Tabela 1. Linie i schematy leczenia (HER2+)</p> <table border="1" data-bbox="416 483 1447 1435"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 483 608 629">Linia leczenia <i>Setting</i></th> <th data-bbox="608 483 1002 629">Schemat leczenia <i>Regimen</i></th> <th data-bbox="1002 483 1310 629">Kategoria preferencji NCCN <i>NCCN Category of Preference</i></th> <th data-bbox="1310 483 1447 629">Kategoria dowodów NCCN <i>NCCN Category of Evidence</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 629 608 748" rowspan="2">Pierwsza¹ <i>First</i></td> <td data-bbox="608 629 1002 685">Pertuzumab+trastuzumab+docetaksel^k <i>Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel</i></td> <td data-bbox="1002 629 1310 685">Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i></td> <td data-bbox="1310 629 1447 685">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 685 1002 748">Pertuzumab+trastuzumab+paklitaksel^k <i>Pertuzumab+trastuzumab+paclitaxel</i></td> <td data-bbox="1002 685 1310 748">Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i></td> <td data-bbox="1310 685 1447 748">2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 748 608 866" rowspan="2">Druga¹ <i>Second</i></td> <td data-bbox="608 748 1002 806">Fam-trastuzumab derukstekan-nxki^{l,m} <i>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki</i></td> <td data-bbox="1002 748 1310 806">Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i></td> <td data-bbox="1310 748 1447 806">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 806 1002 866">Ado-trastuzumab emtanzyna¹ <i>Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)</i></td> <td data-bbox="1002 806 1310 866">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 806 1447 866">2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 866 608 1435" rowspan="8">Trzecia i dalsze (optimalna kolejność nie jest ustalona) <i>Third line and beyond (optimal sequence is not known)</i></td> <td data-bbox="608 866 1002 925">Tukatynib+trastuzumab+kapecytabina^{k,n} <i>Tucatinib+trastuzumab + capecitabine</i></td> <td data-bbox="1002 866 1310 925">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 866 1447 925">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 925 1002 983">Trastuzumab+docetaksel lub winorelbina^{k,o} <i>Trastuzumab+docetaxel or vinorelbine</i></td> <td data-bbox="1002 925 1310 983">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 925 1447 983">2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 983 1002 1041">Trastuzumab+paklitaksel+karboplatyna^{k,o} <i>Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin</i></td> <td data-bbox="1002 983 1310 1041">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 983 1447 1041">2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1041 1002 1099">Kapecytabina+trastuzumab lub lapatynib^{k,o} <i>Capecitabine + trastuzumab or lapatinib</i></td> <td data-bbox="1002 1041 1310 1099">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 1041 1447 1099">2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1099 1002 1158">Trastuzumab+lapatynib^{k,o} <i>Trastuzumab + lapatinib</i></td> <td data-bbox="1002 1099 1310 1158">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 1099 1447 1158">2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1158 1002 1216">Trastuzumab+inne leki^{k,o,p,q} <i>Trastuzumab + other agents</i></td> <td data-bbox="1002 1158 1310 1216">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 1158 1447 1216">2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1216 1002 1274">Neratynib+kapecytabina^o <i>Neratinib + capecitabine</i></td> <td data-bbox="1002 1216 1310 1274">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 1216 1447 1274">2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1274 1002 1435">Margetuksimab-cmkb+chemioterapia (kapecytabina,eribulina,gemcytabina lub winorelbina)^o <i>Margetuximab-cmkb+chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)</i></td> <td data-bbox="1002 1274 1310 1435">Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i></td> <td data-bbox="1310 1274 1447 1435">2A</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Leczenie podtrzymujące trastuzumabem/pertuzumabem po uzyskaniu odpowiedzi (z jednoczesną terapią hormonalną w przypadku przerzutowego raka piersi ER+ i HER2+. <i>Maintenance trastuzumab/pertuzumab after response (with concurrent endocrine therapy if ER+ and HER2+ metastatic breast cancer).</i></p> <p>¹ Schematy te mogą być również stosowane jako opcja dla terapii trzeciej linii i kolejnych; optymalna kolejność dla terapii trzeciej linii i kolejnych nie jest znana. <i>Regimens may also be used as an option for third-line and beyond; the optimal sequence for third-line therapy and beyond is not known.</i></p> <p>^k Biopodobny lek zatwierdzony przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem trastuzumabu. <i>An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.</i></p> <p>^l Fam-trastuzumab derukstekan-nxki może być rozważany w pierwszej linii jako opcja dla wybranych pacjentów (tj. z szybką progresją w ciągu 6 miesięcy od leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego [12 miesięcy dla schematów zawierających pertuzumab]). <i>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki may be considered in the first-line setting as an option for select patients (i.e. those with rapid progression within 6 months of neoadjuvant or adjuvant therapy [12 months for pertuzumab-containing regimens]).</i></p> <p>^m Fam-trastuzumab derukstekan-nxki jest przeciwwskazany u pacjentów z zapaleniem płuc lub śródmiąższową chorobą płuc (ILD). <i>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is contraindicated for patients with pneumonitis or interstitial lung disease (ILD).</i></p> <p>ⁿ Tukatynib + trastuzumab + kapecytabina preferowane u chorych z progresją ogólnoustrojową i OUN w trzeciej linii leczenia i później; mogą być podawane w drugiej linii. <i>Tucatinib + trastuzumab + capecitabine is preferred in patients with both systemic and CNS progression in the third-line setting and beyond; and it may be given in the second-line setting.</i></p> <p>^o Wielokrotne linie jednoczesnej chemioterapii z leczeniem anty-HER2 (trastuzumab lub TKI) przynoszą korzyści kliniczne w nawrotowym, nieresekcyjnym, HER2+ przerzutowym raku piersi i były przedmiotem badań 2 i 3 fazy. Doświadczenie kliniczne wskazuje na częste korzyści kliniczne z takiego leczenia. Nie ma jednak istotnych danych dotyczących stosowania</p>	Linia leczenia <i>Setting</i>	Schemat leczenia <i>Regimen</i>	Kategoria preferencji NCCN <i>NCCN Category of Preference</i>	Kategoria dowodów NCCN <i>NCCN Category of Evidence</i>	Pierwsza¹ <i>First</i>	Pertuzumab+trastuzumab+docetaksel ^k <i>Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel</i>	Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i>	1	Pertuzumab+trastuzumab+paklitaksel ^k <i>Pertuzumab+trastuzumab+paclitaxel</i>	Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i>	2A	Druga¹ <i>Second</i>	Fam-trastuzumab derukstekan-nxki ^{l,m} <i>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki</i>	Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i>	1	Ado-trastuzumab emtanzyna ¹ <i>Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A	Trzecia i dalsze (optimalna kolejność nie jest ustalona) <i>Third line and beyond (optimal sequence is not known)</i>	Tukatynib+trastuzumab+kapecytabina ^{k,n} <i>Tucatinib+trastuzumab + capecitabine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	1	Trastuzumab+docetaksel lub winorelbina ^{k,o} <i>Trastuzumab+docetaxel or vinorelbine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A	Trastuzumab+paklitaksel+karboplatyna ^{k,o} <i>Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A	Kapecytabina+trastuzumab lub lapatynib ^{k,o} <i>Capecitabine + trastuzumab or lapatinib</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A	Trastuzumab+lapatynib ^{k,o} <i>Trastuzumab + lapatinib</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A	Trastuzumab+inne leki ^{k,o,p,q} <i>Trastuzumab + other agents</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A	Neratynib+kapecytabina ^o <i>Neratinib + capecitabine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A	Margetuksimab-cmkb+chemioterapia (kapecytabina,eribulina,gemcytabina lub winorelbina) ^o <i>Margetuximab-cmkb+chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A
Linia leczenia <i>Setting</i>	Schemat leczenia <i>Regimen</i>	Kategoria preferencji NCCN <i>NCCN Category of Preference</i>	Kategoria dowodów NCCN <i>NCCN Category of Evidence</i>																																									
Pierwsza¹ <i>First</i>	Pertuzumab+trastuzumab+docetaksel ^k <i>Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel</i>	Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i>	1																																									
	Pertuzumab+trastuzumab+paklitaksel ^k <i>Pertuzumab+trastuzumab+paclitaxel</i>	Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i>	2A																																									
Druga¹ <i>Second</i>	Fam-trastuzumab derukstekan-nxki ^{l,m} <i>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki</i>	Schemat preferowany <i>Preferred regimen</i>	1																																									
	Ado-trastuzumab emtanzyna ¹ <i>Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A																																									
Trzecia i dalsze (optimalna kolejność nie jest ustalona) <i>Third line and beyond (optimal sequence is not known)</i>	Tukatynib+trastuzumab+kapecytabina ^{k,n} <i>Tucatinib+trastuzumab + capecitabine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	1																																									
	Trastuzumab+docetaksel lub winorelbina ^{k,o} <i>Trastuzumab+docetaxel or vinorelbine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A																																									
	Trastuzumab+paklitaksel+karboplatyna ^{k,o} <i>Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A																																									
	Kapecytabina+trastuzumab lub lapatynib ^{k,o} <i>Capecitabine + trastuzumab or lapatinib</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A																																									
	Trastuzumab+lapatynib ^{k,o} <i>Trastuzumab + lapatinib</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A																																									
	Trastuzumab+inne leki ^{k,o,p,q} <i>Trastuzumab + other agents</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A																																									
	Neratynib+kapecytabina ^o <i>Neratinib + capecitabine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A																																									
	Margetuksimab-cmkb+chemioterapia (kapecytabina,eribulina,gemcytabina lub winorelbina) ^o <i>Margetuximab-cmkb+chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A																																									

	<p>któregokolwiek z tych schematów u chorych leczonych wcześniej chemioterapią opartą na pertuzumabie, ado-trastuzumabie emtansine, fam-trastuzumabie deruxotecan-nxki lub schematach trastuzumab/kapecytabina/tukatinib. W związku z tym nie jest znana optymalna sekwencja i rzeczywista korzyść z terapii.</p> <p><i>Multiple lines of concurrent chemotherapy with anti-HER2 therapy (trastuzumab or a TKI) offer clinical benefit for recurrent unresectable HER2+ metastatic breast cancer and have been studied in phase 2 or 3 trials. Clinical experience suggests frequent clinical benefit for such treatment. However, there are no meaningful data for use of any of these regimens among patients previously treated with pertuzumab-based chemotherapy, ado-trastuzumab emtansine, fam-trastuzumab deruxotecan-nxki, or trastuzumab/capecitabine/tucatinib regimens. Thus, the optimal sequence or true benefit of therapy is not known.</i></p> <p>^P Trastuzumab podawany w skojarzeniu z antracykliną jest związany ze znaczną kardiotoxycnością. Należy unikać jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami.</p> <p><i>Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.</i></p> <p>^Q Trastuzumab może być bezpiecznie łączony ze wszystkimi preferowanymi lekami oprócz antracyklin i innymi pojedynczymi lekami wymienionymi na liście w przypadku nawracającego lub przerzutowego raka piersi.</p> <p><i>Trastuzumab may be safely combined with all non-anthracycline containing preferred and other single agents listed on for recurrent or metastatic breast cancer.</i></p>
--	---

Źródło: PTOK 2018, ESMO 2021, NCCN 2021

PODSUMOWANIE

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1). Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2018 r. przed datą rejestracji ocenianego leku (18.01.2021).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego trastuzumab derukstekan jest preferowaną drugą linią leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie, a przy braku jego dostępności opcję alternatywną stanowi 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 T-DM1 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 2021 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.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 10. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania w latach 2016-2021

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
220/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2020 z dnia 12 października 2020 roku	Nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/220/ORP/U_42_341_12102020_o_265_Nerlynx_neratynib.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib), tabletki á 40 mg, 180 tabl., we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4).
	Opinia nr 130/2020 z dnia 12 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/220/REK/2020%2010%2012%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr%20130_2020%20Nerlynx.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), w stanie ogólnym WHO – 0-1, po wcześniejszym zastosowaniu leczenia schematem TAC (paklitaksel/docetaxel +doksorubicyna+ cyklofosamid), tamoksyfenem, schematem trastuzumab + cisplatyna oraz trastuzumab + karboplatyna, wcześniejszym leczeniu neratynibem w skojarzeniu z winorelbina oraz w monoterapii, lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną oraz trastuzumabem emtanzyna, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
209/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia	Zaawansowany rak piersi	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecen	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

	14 stycznia 2019 roku	(ICD10: C50)	ia_mz/2018/2019/SRP/u_2_7_190114_stanowisko_4_kadcyla_trastuzumab_emtansyna_w_ref.pdf	<ul style="list-style-type: none"> Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044, Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051, <p>w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044, Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051, <p>w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1082.0, trastuzumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny preparatów. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p>
	Rekomendacja nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Zaawansowany rak piersi (ICD10: C50)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/2019/REK/rp_3_2_019_kadcyla_mkp.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtansyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych populacjach oraz włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.
164/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku	Rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/164/ORP/U_47_531_opinia_390_Kadcyla_R_DTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9).
	Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/164/REK/Rdtl_15_2017_Kadcyla.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania roztworu do infuzji a 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania roztworu do infuzji a 160 mg, we wskazaniu: rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 30.12.2021]

PODSUMOWANIE:

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły szerszej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Żadna z ocen nie dotyczyła pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, nieoperacyjnym lub przerzutowym, leczonym wcześniej dwoma lub więcej schematami leczenia opartymi na anty-HER2.

Lek Enhertu nie był także dotychczas oceniany w AOTMiT.

W 2017 oraz 2018 r. w Agencji był rozpatrywany lek Kadcyla (trastuzumab emtansine) w zbliżonym wskazaniu, a także – w 2020 r. – lek Nerlynx (neratynib), również w podobnym wskazaniu. Jednak w związku z niespełnieniem wszystkich wymagań dotyczących ocenianego wskazania, oba wymienione wyżej produkty lecznicze nie stanowią komparatorów dla leku Enhertu.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

Zgodnie z ocenianym wskazaniem, terapia dotyczy pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Pod uwagę wzięto zatem III i dalsze linie leczenia (przede wszystkim należy rozpatrywać III linię leczenia oraz dalsze, o ile wcześniej nie jest zalecane stosowanie ocenianej technologii). Z grona opcji alternatywnych wykluczono trastuzumab emtanzynę ze względu na kryteria włączenia do głównego badania klinicznego, które obejmowały pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych tą substancją.

Należy również wskazać, że dla III i późniejszych linii leczenia nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: **lapatynib z kapecytabiną, trastuzumab z kapecytabiną, trastuzumab z lapatynibem; trastuzumab + inny lek;**
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: **tukatynib z kapecytabiną i trastuzumabem;**
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r.¹⁵ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego [leczenie przerzutowego, potwierdzonego histologicznie inwazyjnego raka piersi, uogólnionego (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), HER2-dodatniego raka piersi]: **lapatynib z kapecytabiną** (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) oraz **trastuzumab z kapecytabiną** (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi)
- w ramach chemioterapii: brak

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W przypadku braku dostępności opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej lub też biorą udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. Należy podkreślić, że dla wymienionych leków istnieje możliwość refundacji w ramach RDTL.

PODSUMOWANIE:

Dla III i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

Oceniane wskazanie, zawarte w ChPL jest szersze względem kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Leczeniu trastuzumabem derukstekanem zostali poddani pacjenci po już przebyłym leczeniu trastuzumabem emtanzyną, które po czasie było nieskuteczne. W związku z tym lek ten został odrzucony jako komparator ocenianej technologii.

Zgodnie z informacjami z EPAR, kilka schematów leczenia może stanowić opcje alternatywne dla ocenianego leku, jednak na podstawie wytycznych i szczegółów dotyczących ocenianego wskazania należy stwierdzić, że najbardziej adekwatną opcją alternatywną jest tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Tukatynib jest obecnie nierefundowany w Polsce i także będzie poddany ocenie podczas prac nad wykazem TLI.

¹⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 100)

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:

W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia. 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.

Około 20% chorych na raka piersi ma guzy HER2-dodatnie, a HER2-dodatność wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i młodszą populacją chorych.

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%.

Jednym z najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym jest nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+), które historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy i są wskazaniem do zastosowania terapii anti-HER2. Po wprowadzeniu leczenia anti-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2–.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 465,1 (95%CI: 375,6; 578,5) [procent: 1,42 (95%CI: 1,15; 1,74)];
 - Kobiety: 891,8 (95%CI: 718,4; 1 111,1) [procent: 3,08 (95%CI: 2,60; 3,58)];
 - Mężczyźni: 10,4 (95%CI: 8,1; 13,1) [procent: 0,03 (95%CI: 0,02; 0,03)];

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 432,1 (95%CI: 344,2; 543,8) [procent: 2,17 (95%CI: 1,76; 2,67)];
 - Kobiety: 828,8 (95%CI: 658,6; 1 044,8) [procent: 5,41 (95%CI: 5,09; 5,79)];
 - Mężczyźni: 9,5 (95%CI: 7,4; 12,2) [procent: 0,04 (95%CI: 0,03; 0,04)];

Przerzutowy HER2-dodatni rak piersi pozostaje chorobą nieuleczalną. Chociaż leczenie schematami opartymi na anti-HER2 poprawiło wyniki leczenia pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, choroba niezmiennie postępuje.

Rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER-2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1). Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2018 r. przed datą rejestracji ocenianego leku (18.01.2021).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego trastuzumab derukstekan jest preferowaną drugą linią leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie, a przy braku jego dostępności opcję alternatywną stanowi 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 T-DM1 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 2021 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.

Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., w ramach programu lekowego [leczenie przerzutowego, potwierdzonego histologicznie inwazyjnego raka piersi, uogólnionego (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), HER2-dodatniego raka piersi] finansowany jest: **lapatynib z kapecytabiną** (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) oraz **trastuzumab z kapecytabiną** (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi).

Nier refundowaną w Polsce opcją terapeutyczną odnaniezoną w wytycznych klinicznych jest natomiast tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, który także będzie poddany ocenie podczas prac nad wykazem TLI.

Nie ma jasno zdefiniowanego standardu postępowania (ang. *standard of care*, SOC) u chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu dwóch lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Preferowane schematy obejmują kontynuację terapii ukierunkowanej na HER2 za pomocą trastuzumabu lub lapatynibu w połączeniu z chemioterapią cytotoksyczną, taką jak kapecytabina. Jednak wyniki skuteczności obecnie stosowanych leków zatwierdzonych w UE dla pacjentów uprzednio leczonych dwoma lub więcej schematami opartymi na lekach anty-HER2 w HER2-dodatnim przerzutowym raku piersi to wskaźniki odpowiedzi na leczenie znajdujące się w zakresie od 9% do 41%¹⁶.

Wyniki badań klinicznych oceniających terapie skojarzone u pacjentek z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, które otrzymały 2 lub więcej wcześniejszych schematów leczenia opartych na lekach anty-HER2, podkreślają ciągłą potrzebę poprawy skuteczności w tej populacji pacjentów, ponieważ mediana PFS wynosiła poniżej 6 miesięcy, a mediana OS – od 17,4 do 19,8 miesięcy¹⁷.

W związku z powyższym, nadal istnieje istotna niezaspokojona potrzeba leczenia pacjentów z HER2+, przerzutowym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja choroby pomimo stosowania dotychczasowych standardów leczenia, w tym 2 wcześniejszych leków anty-HER2.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 04.02.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Breast cancer”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był rak piersi z amplifikacją genu HER2.

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Biosimilar Herceptin	trastuzumab	Shanghai Henlius Biotech Co. Ltd.	• HER2/neu lub ErbB-2	Przeciwciało monoklonalne	Dopuszczone do obrotu	100% – dopuszczony do obrotu	N/A	N/A	–
TPIV 110	Nowa jednostka molekularna (ang. <i>New</i>)	Marker Therapeutics, Inc.	• HER2/neu lub ErbB-2	Peptyd	II	11%	4%	N/A	–

¹⁶ European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020, str. 201–202.

¹⁷ Ibidem, str. 202.

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
	<i>Molecular Entity, NME)</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Układ odpornościowy • Główny układ zgodności tkankowej (ang. <i>major histocompatibility complex</i>, MHC) 						
OST-HER2	–	OS Therapies, LLC	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy 	Komórka	I / II	5%	5%	N/A	–
FS102	–	F-star Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 	Przeciwciało monoklonalne	I	5%	6%	N/A	–
MT-5111	–	Molecular Templates, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 	Białko	I	5%	4%	N/A	31.03.2022
GTB-6550 TriKE	–	GT Biopharma Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Antygen różnicowania komórkowego CD16 • ErbB3/HER3 • HER2/neu lub ErbB-2 • IL-15 (Interleukin-15)/receptor IL-15 • Komórki NK (ang. <i>Natural Killer Cells</i>) 	Przeciwciało monoklonalne	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	31.03.2022
HER2-SADA	–	Y-mAbs Therapeutics Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 • Radiofarmaceutyk 	Przeciwciało monoklonalne	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	31.12.2022

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
HER2new C Program (IcanoMAB)	-	IcanoMAB GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Apoptoza (śmierć komórki) • HER2/neu lub ErbB-2 	Przeciwciała monoklonalne	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	-
ADED HER2 ADC Program (Celltrion/iProgen)	-	iProgen Biotech Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Koniugat przeciw ciała-lek (ADC) • HER2/neu lub ErbB-2 	Przeciwciała monoklonalne	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	-
DEP HER2-lutetium	lutetium	Starpharma Holdings Limited	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 • Radiofarmaceutyk 	Mała cząsteczka (środek obrazujący)	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	-
PolyStart	Nowa jednostka molekularna	Marker Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 • Receptor komórki T (TCR) 	Niewirusowa terapia genowa	Zawieszona	0%	N/A	N/A	-
VM206	-	Helixmith Co., Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy 	Wirus	Zawieszona	0%	N/A	N/A	-
MVA-BN HER2	-	Bavarian Nordic A/S	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy 	Wirus	Zawieszona	0%	N/A	N/A	-
AVX901	-	AlphaVax, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy 	Białko	Zawieszona	0%	N/A	N/A	-
GSK 719125	-	GlaxoSmithKline plc	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy • Komórki macierz 	Komórka	Zawieszona	0%	N/A	N/A	-

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
			yste/inne terapie komórkowe <ul style="list-style-type: none"> • Limfocyty T 						
Biosimilar Trastuzumab-MCC-DM1 (Shanghai Pharma)	Trastuzumab emtanzyna	Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., Ltd	<ul style="list-style-type: none"> • Koniugat przeciw ciału-lek (ADC) • HER2/neu lub ErbB-2 • Mikrocząsteczki (Tubulina) 	Przeciwciała monoklonalne	Zawieszona	0%	N/A	N/A	–

N/A – niedostępne (ang. *not available*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=214#ProductPipeline> [dostęp: 4.02.2022].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) dla leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna, T-DM1) w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi.¹⁸ Szczegółowe wskazanie obejmowało pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, co jest zbieżne ze wskazaniem dla ocenianej technologii pod względem statusu HER2 oraz stopnia zaawansowania nowotworu.

Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji pacjentów do głównego badania klinicznego, dostępność technologii lekowych zgodnie z programem lekowym leczenia raka piersi oraz wytyczne kliniczne, można założyć, iż populacja docelowa dla produktu leczniczego Enhertu będzie obejmować pacjentów, których poprzednią terapię stanowił T-DM1 (II i kolejne linie). Zgodnie z kryteriami programu lekowego, T-DM1 może być stosowany w drugiej lub trzeciej linii leczenia jako opcja obok lapatynibu, jednak dla II i dalszych rzutów leczenia anty-HER2 wytyczne zalecają T-DM1.

Ponadto, zgodnie z dostępną literaturą, u większości pacjentów leczonych T-DM1 ujawnia się oporność wtórna.^{19,20} W związku z tym założono, iż większość pacjentów leczonych T-DM1 przejdzie na leczenie ocenianą technologią. Założenie jest związane również z faktem, iż kryterium włączenia uczestników do głównego badania rejestracyjnego ocenianego leku było wcześniejsze leczenie T-DM1 i wystąpienie oporności na tę substancję.

Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania są obarczone niepewnością i stanowią wartości orientacyjne.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Zgodnie z opinią ekspercką zamieszczoną w AWA, liczba nowych zachorowań dla II i III linii leczenia populacji docelowej (HER2-dodatni, nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi) to odpowiednio ok. 300 i 150 osób rocznie. Podano także liczbę chorych w Polsce: ok. 500 osób w II linii oraz 250 w III linii leczenia (dane aktualne na moment prac nad AWA – ukończenie raportu styczeń 2019 r.).

W AWA zostały przedstawione także oszacowania populacji docelowej dla T-DM1, zgodnie z którymi zakres rocznej liczebności populacji docelowej na lata 2018 – 2022 wyniósł 475 – 514 pacjentów. Przyjmując konserwatywne założenie przechodzenia wszystkich pacjentów leczonych T-DM1 na terapię trastuzumabem derukstekan, na podstawie przedstawionych oszacowań można założyć, iż populacja docelowa dla produktu leczniczego Enhertu wynosi ok. 520 pacjentów.

W celu oszacowania liczebności populacji na podstawie zapadalności przyjęto czas terapii równy oszacowanej na podstawie wyników głównego badania rejestracyjnego wartości oczekiwanej PFS (28 miesięcy, 95% CL: 20,3; NE). Uwzględniono kumulację liczby pacjentów w kolejnych latach. Założono wariant maksymalny przejmowania 100% rynku w I i II roku refundacji.

Nowe przypadki rocznie: ok. 450 (na podstawie opinii eksperta, II i III linia łącznie)

Pacjentolata w pierwszym roku: ok. 225

Liczba osób leczonych rocznie w okresie stabilnym: ok. 760 – 1065

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: ok. 760 – 1065

Szacowana populacja w pierwszym roku (wdrażanie terapii): ok. 230 – 450

¹⁸Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.40.2018, Warszawa, 04 stycznia 2019 r., str. 71-72.

¹⁹L. Wang, Q. Wang, M. Gao, L. Fu, Y. Li, H. Quan, L. Lou, STAT3 activation confers trastuzumab-emptansine (T-DM1) resistance in HER2-positive breast cancer, *Cancer Science* 2018;109:3305–3315.

²⁰Y. Endo, Y. Shen, L. A. Youssef, N. Mohan, W. J. Wu, T-DM1-resistant cells gain high invasive activity via EGFR and integrin cooperated pathways, *mAbs* 2018, 10:7, 1003-1017.

Szacowana populacja w drugim roku: ok. 655 – 685

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie zapadalności to ok. 910 (760 – 1065) osób. W okresie wdrażania, szacowana populacja może obejmować ok. 340 (230 – 450) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 670 (655– 685) pacjentów w drugim roku refundacji.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- nieuwzględnienie liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni ocenianą technologią w ramach linii następujących po trzecim rzucie leczenia anty-HER2;
- możliwość leczenia pacjentów, którzy w II i kolejnych rzutach byli poddani innej terapii niż T-DM1;
- oparcie obliczeń na opinii eksperckiej z roku 2018.

Należy mieć także na uwadze, że do terapii ocenianą technologią mogą kwalifikować się pacjenci, którzy aktualnie są leczeni w ramach II i III linii terapii anty-HER2 (T-DM1 oraz inne dostępne opcje) – zgodnie z opinią eksperta z 2018 r. ok. 750 osób; zgodnie z oszacowaniami z AWA Kadcyła – ok. 520 osób leczonych T-DM1 w 2022 r. Według dostępnych statystyk NFZ, dotyczących programu lekowego leczenia raka piersi, w 2020 r. liczba pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi leczonych T-DM1 lub lapatynibem, które wg kryteriów programu są opcjami przede wszystkim w II i III linii, wynosiła łącznie 1209.²¹

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy brać pod uwagę szerszą populację kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią niż podano w powyższych oszacowaniach.

²¹ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp: 28.01.2022)

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Enhertu we wskazaniu: monoterapia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 19–20.01.2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 11.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Enhertu (trastuzumab derukstekan)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publ kacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. Na podstawie informacji zawartych w EPAR wyodrębniono dwa badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Enhertu, badanie DS8201-A-J101 (J101) fazy 1 oraz badanie DS8201-A-U201 (Destiny-Breast 01) fazy 2. Charakterystykę wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

W trakcie przeglądu odnaleziono doniesienie konferencyjne *Cortes 2021* przedstawiające pierwsze wyniki badania Destiny-Breast 03 (NCT03529110). Jest to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy 3, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu derukstekan i T-DM1 u pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem i taksanami. Skuteczność terapii oceniano na podstawie wyników dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) ocenianego wg BIRC oraz wg badacza, przeżycia całkowitego (OS), wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie

(ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Należy jednak podkreślić, iż wskazanie oceniane w ramach niniejszego opracowania, zgodnie z kryteriami włączenia do głównego badania rejestracyjnego, obejmuje pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych T-DM1 (leczenie przynajmniej dwoma schematami anty-HER2). Wskazanie wymienione w charakterystyce produktu leczniczego nie wyklucza wcześniejszego leczenia T-DM1, ponadto wg wytycznych NCCN oraz ESMO oceniana technologia stanowi schemat preferowany w porównaniu do T-DM1 w II rzucie. Podsumowanie wyników przedstawionych w odnalezionym doniesieniu przedstawiono w rozdziale 6.3.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>DESTINY-Breast01 NCT03248492 Modi 2020</p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Daiichi Sankyo, Inc.</p>	<p>Dwuczęściowe, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, randomizowane (tylko w części 1) badanie fazy 2.</p> <p>Część 1 badania została zaprojektowana tak, aby składała się z dwóch następujących po sobie etapów: farmakokinetyki i ustalenia dawki.</p> <p>W ramach etapu farmakokinetyki pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do otrzymywania trastuzumabu derukstekanu w dawce 5,4 mg, 6,4 mg lub 7,4 mg na kilogram, podawanego we wlewie dożylnym co 3 tygodnie.</p> <p>Na podstawie analizy farmakokinetyki zidentyfikowano dwie dawki do oceny w fazie ustalania dawki, w której nowo zarejestrowani pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 1:1.</p> <p>W części 2 badania oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki trastuzumabu derukstekanu u pacjentów leczonych dawką rekomendowaną w części 1.</p> <p>Część 2 badania składała się z dwóch kohort: jedna obejmowała pacjentów, u których doszło do progresji nowotworu w trakcie lub po poprzednim podaniu trastuzumabu emtanzyny, druga obejmowała pacjentów, u których przerwano podawanie trastuzumabu emtanzyny z</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 20 lat w Japonii i Korei oraz ≥ 18 lat w USA (w innych krajach należało kierować się wytycznymi dotyczącymi wieku, w którym można wyrazić zgodę na udział w badaniu). • Histopatologicznie udokumentowany rak piersi, który: <ul style="list-style-type: none"> o był nieresekcyjny lub z przerzutami, o z potwierdzoną ekspresją HER2-dodatnią (osoby z dodatnim receptorem estrogenowym/progesteronowym mogły być włączone do badania, jeśli były HER2-dodatnie) zgodnie z wytycznymi American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists poddanymi ocenie w centralnym laboratorium. • Uczestnicy musieli posiadać odpowiednią próbkę guza dostępną celem potwierdzenia statusu HER2 przez centralne laboratorium (w oparciu o najbardziej aktualną próbkę nowotworu). • U pacjentów musiał wystąpić rak piersi oporny (ang. <i>resistant or refractory</i>) na działanie TDM1, z udokumentowaną kliniczną lub radiograficzną progresją choroby w trakcie lub po leczeniu TDM1. <ul style="list-style-type: none"> o Do udziału w części 2b badania, uczestnicy musieli przerwać leczenie TDM1 z powodów innych niż oporność (ang. <i>resistant or refractory</i>) choroby na leczenie. • Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany zgodnie z Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1). • Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction, LVEF</i>) $\geq 50\%$. • Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 lub 1. • Odpowiednia funkcja szpiku kostnego, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> o Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count, ANC</i>) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (nie wolno podawać czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów [ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF</i>] w ciągu 1 tygodnia przed oceną przesiewową). o Liczba płytek krwi (PLT) $\geq 100 \times 10^9/l$ (transfuzja płytek krwi nie była dozwolona w ciągu 1 tygodnia przed oceną przesiewową). o Poziom hemoglobiny (HGB) $\geq 9,0$ g/dl (transfuzja czerwonych krwinek [ang. <i>red blood cells, RBC</i>] nie była dozwolona w ciągu 1 tygodnia przed oceną przesiewową). • Odpowiednia czynność nerek, określona jako: 	<p><u>Interwencja:</u> Trastuzumab derukstekan (T-DXd) podawany we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, do czasu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p><u>Część 1 etap 1:</u> 5,4 mg/kg 6,4 mg/kg 7,4 mg/kg</p> <p><u>Część 1 etap 2:</u> 5,4 mg/kg 6,4 mg/kg</p> <p>Po przydzieleniu, uczestnicy mieli pozostać w badaniu w swojej grupie leczenia i nie zmieniać grup dawkowania.</p> <p><u>Część 2:</u> 5,4 mg/kg</p> <p>Pierwsza dawka trastuzumabu derukstekan miała</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate, ORR</i>) oceniany w ramach niezależnej oceny centralnej (ang. <i>Independent Central Review, ICR</i>) na podstawie wyników badań obrazowych guza. <p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi został zdefiniowany jako odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie (ang. <i>best overall response, BOR</i>) w postaci odpowiedzi całkowitej (ang. <i>complete response, CR</i>) lub odpowiedzi częściowej (ang. <i>partial response, PR</i>) z potwierdzeniem odpowiedzi w oparciu o narzędzie RECIST 1.1. (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.</i>).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe dot. skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR oceniany przez badacza, zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli BOR w postaci CR lub PR na podstawie oceny guza przeprowadzonej przez lokalnych radiologów/badaczy za pomocą RECIST 1.1. • Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate, DCR</i>), zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli BOR w postaci CR, PR lub stabilnej choroby (ang. <i>stable disease, SD</i>).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>powodów innych niż progresja choroby (np. toksyczność).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 11,1 miesiąca (zakres: 0,7 do 19,9 miesiąca). Po aktualizacji (zamknięciu bazy danych) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 20,5 miesiąca (zakres: 0,7 do 31,4 miesiąca).</p>	<ul style="list-style-type: none"> o Klirens kreatyniny (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. <i>glomerular filtration rate</i>, GFR) ≥ 30 ml/min, obliczony za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta, pomnożony przez 0,85 w przypadku kobiet. • Odpowiednia czynność wątroby, w tym łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności wątroby, zdefiniowane jako następujące: <ul style="list-style-type: none"> o Prawidłowa czynność wątroby do łagodnych zaburzeń czynności wątroby: bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i>, TBL) $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN) lub $< 3 \times$ ULN w przypadku udokumentowanego zespołu Gilberta lub przerzutów do wątroby na początku badania oraz aminotransferaza asparaginianowa (AST, AspAT)/aminotransferaza alaninowa (ALAT, AIAT, ALT) $\leq 5 \times$ ULN. o Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: TBL $> 1,5 \times$ ULN i $\leq 3 \times$ ULN oraz AST/ALT $\leq 5 \times$ ULN. Po włączeniu do badania około 10 uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należało wykluczyć kolejnych uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. • Odpowiednia funkcja krzepnięcia krwi, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> o Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>, INR) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>, APTT) $\leq 1,5 \times$ ULN. • Jeśli mniej niż 100 z planowanych 150 uczestników włączonych do badania i otrzymujących dawki w RP2D (zalecana dawka w fazie 2 badania) (20 z etapu PK [farmakokinetyk] w części 1 badania, 30 z etapu ustalania dawki w części 1 badania i 100 z części 2a badania) miało w wywiadzie leczenie pertuzumabem w stadium przerzutowym, można kontynuować zapisy, aby osiągnąć tę liczbę, natomiast, dla wspomnianych dodatkowych uczestników wymagane było wcześniejsze leczenie pierwszego lub drugiego rzutu pertuzumabem w zaawansowanym/przerzutowym raku piersi. • Uczestnicy badania mieli być zdolni i chętni do podporządkowania się procedurom i wizytom według protokołu. <ul style="list-style-type: none"> o Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym musieli wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznej formy antykoncepcji lub unikanie stosunków płciowych w trakcie i po zakończeniu badania oraz przez co najmniej 4,5 miesiąca po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Dla celów protokołu metody uważane za wysoce skuteczne metody antykoncepcji obejmowały: <ul style="list-style-type: none"> - Skojarzona (zawierająca estrogeny i progestageny) antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji (doustna, dopochwowa, transdermalna); - Tylko progestagenowa antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji (doustna, do wstrzykiwań, do implantacji); - Wkładka wewnątrzmaciczna; - Wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony; - Obustronne zamknięcie jajowodów; - Poddany wazektomii partnera; - Całkowita abstynencja seksualna zdefiniowana jako powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych w trakcie i po zakończeniu badania oraz przez co najmniej 4,5 miesiąca po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Okresowa abstynencja (metody kalendarzowe, 	<p>być podawana w ciągu 90 minut (± 10 minut). Jeśli po podaniu pierwszej dawki nie wystąpiła reakcja związana z infuzją (IRR), kolejne dawki miały być podawane w ciągu 30 minut (± 5 minut).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>, CBR), zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli BOR w postaci CR lub PR lub ponad 6 miesięcy SD. • Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR), zdefiniowany jako przedział czasu pomiędzy datą pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) a datą pierwszej obiektywnej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. • Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), zdefiniowane jako odstęp czasu pomiędzy datą randomizacji/rejestracji a pierwszą dokumentacją progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresję choroby określano poprzez ICR na podstawie wyników badań obrazowych nowotworu przy użyciu narzędzia RECIST 1.1. Progresja kliniczna bez obiektywnej dokumentacji progresji choroby według RECIST 1.1 nie była uznawana za progresję podczas wyznaczania punktu końcowego PFS. • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), zdefiniowane jako odstęp czasu między datą randomizacji/rejestracji a datą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Jeśli nie było wiadomo, że uczestnik zmarł przed datą odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>, DCO), OS był cenzurowany przy ostatnim dniu kontaktu, w którym wiadomo było, że uczestnik żyje. • Najlepsza zmiana procentowa sumy średnic guzów mierzalnych na podstawie RECIST 1.1. Najlepszą zmianę procentową

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>objawowo-termiczne, poowulacyjne) nie jest dopuszczalną metodą antykoncepcji.</p> <p>- Brak potencjału rozrodczego zdefiniowano jako kobiety przed menopauzą z udokumentowanym podwiązaniem jajowodów lub histerektomią; postmenopauzę zdefiniowano jako 12 miesięcy spontanicznej amenorrhoei (w wątpliwych przypadkach potwierdzeniem była próbka krwi z jednoczesnym stężeniem hormonu folikulotropowego >40 mIU/mL i estradiolu <40 pg/mL [147 pmol/L]). Kobiety stosujące hormonalną terapię zastępczą (HRT), których status menopauzalny był wątpliwy, musiały stosować jedną z metod antykoncepcji zalecanych dla kobiet w wieku rozrodczym, jeśli chciały kontynuować HRT w trakcie badania. W przeciwnym razie musiały zaprzestać stosowania HRT, aby umożliwić potwierdzenie stanu pomenopauzalnego przed włączeniem do badania. W przypadku większości form HRT pomiędzy zaprzestaniem terapii a pobraniem krwi upłynęło co najmniej 2 do 4 tygodni; odstęp ten zależał od rodzaju i dawki HRT. Po potwierdzeniu statusu pomenopauzalnego pacjentki mogły wznowić stosowanie HRT w trakcie badania bez stosowania metody antykoncepcyjnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni, którzy byli płodni i aktywni seksualnie musieli być skłonni do stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji, jeśli ich partnerki były w wieku rozrodczym. • Mężczyźni nie mogli zamrażać ani oddawać nasienia począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz co najmniej 4,5 miesiąca po ostatnim podaniu badanego leku. Zachowanie nasienia należało rozważyć przed włączeniem do badania. • Kobiety uczestniczące w badaniu nie mogły oddawać ani pobierać na własny użytek komórek jajowych od momentu rozpoczęcia badań przesiewowych i przez cały okres leczenia w ramach badania oraz przez co najmniej 4,5 miesiąca po ostatnim podaniu leku w ramach badania. • Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu przed wykonaniem jakichkolwiek procedur lub testów specyficznych dla badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją/rejestracją; objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa II do IV wg New York Heart Association); stężenie troponiny zgodne z zawałem mięśnia sercowego wg definicji producenta; niestabilna dławica piersiowa; lub poważne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia w ciągu 28 dni przed randomizacją/rejestracją. • Skorygowane wydłużenie odstępu QT (QTc) >470 milisekund (kobiety) lub >450 milisekund (mężczyźni) na podstawie średniej z przesiewowego, potrójnego 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu (EKG). • Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease, ILD</i>)/zapalenie płuc w wywiadzie (niezakaźne) wymagające stosowania steroidów, obecna ILD/zapalenie płuc lub podejrzenie ILD/zapalenie płuc, którego nie można wykluczyć na podstawie badań obrazowych podczas badania przesiewowego 		<p>zdefiniowano jako zmianę procentową najmniejszej sumy średnic ze wszystkich ocen nowotworu po punkcie wyjściowym, przyjmując jako odniesienie sumę średnic wyjściową.</p> <p>Ocenę DCR, CBR, DoR, PFS oraz najlepszej procentowej zmiany sumy średnic mierzalnych guzów oparto na ICR.</p> <p><u>Punkt końcowy dot. bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo jest monitorowane na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events, AEs</i>), klinicznych badań laboratoryjnych (badania hematologiczne i chemiczne krwi), parametrów życiowych, EKG i badania fizykalnego. <p>AEs są rejestrowane i kategoryzowane przy użyciu słownika medycznego dla działań regulacyjnych (MedDRA) wersja 20.1. AEs i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, jeśli dotyczy, miały być oceniane przy użyciu narzędzia CTCAE wersja 4.03. (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). AE o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest, AESIs</i>) to śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease, ILD</i>), zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction, LVEF</i>), wydłużenie odstępu QT i reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion related reactions, IRRs</i>). Dla programu stosowania trastuzumabu derukstekanu powołano niezależny komitet ds. orzekania (ang. <i>adjudication committee, AC</i>) o ILD, który był odpowiedzialny za bieżące</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty do mózgu, które były nieleczone, objawowe lub wymagały terapii w celu kontroli objawów, jak również jakakolwiek historia napromieniania, operacji lub innej terapii, w tym steroidów lub leków przeciwdrgawkowych, w celu kontroli objawów związanych z przerzutami do mózgu w ciągu 2 miesięcy (60 dni) od randomizacji/rejestracji. Po włączeniu do RP2D około 30 uczestników z nieaktywnymi przerzutami do mózgu (20% ze 150 planowanych do otrzymania RP2D), kolejni uczestnicy z jakimkolwiek obecnym lub przeszłym wywiadem w kierunku przerzutów do mózgu mieli zostać wykluczeni. • W opinii badacza występowała klinicznie istotna choroba rogówki. • Występowanie w przeszłości ciężkich reakcji nadwrażliwości na inne mAbs (ang. <i>monoclonal antibody</i>s, przeciwciała monoklonalne). • Nadużywanie substancji lub stany chorobowe, takie jak klinicznie istotna choroba serca lub płuc, lub stany psychiczne, które w opinii badacza mogłyby zakłócać udział uczestnika w badaniu klinicznym lub ocenę wyników badania klinicznego. • Czynniki społeczne, rodzinne lub geograficzne, które mogłyby zakłócić udział w badaniu lub obserwację. • Niekontrolowane zakażenie wymagające dożylnego podawania antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych. • Znane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B bądź typu C. Uczestnicy mieli być poddani badaniu na obecność wirusa HIV przed randomizacją, jeśli jest to wymagane przez lokalne przepisy lub IRB/IEC. • Inne nowotwory złośliwe w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry niebędącego czerniakiem, skutecznie leczonej choroby in situ lub innych skutecznie leczonych guzów litych, bez oznak choroby przez ≥ 3 lata. • Wcześniejsze leczenie koniugatem przeciwciało-lek (ang. <i>Anti HER2-Antibody Drug Conjugate</i>, ADC) składającym się z pochodnej egzatecanu, który jest inhibitorem topoisomazy. • Niewyjaśnione działania toksyczne związane z wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym, zdefiniowane jako działania toksyczne (inne niż łysienie), które nie ustąpiły do stopnia ≤ 1 lub do poziomu wyjściowego. Uczestnicy z przewlekłymi działaniami toksycznymi stopnia 2 mogli zostać zakwalifikowani według uznania badacza po konsultacji z Sponsor Global Clinical Lead lub wyznaczoną przez niego osobą (np. neuropatia stopnia 2 wywołana chemioterapią). • Radioterapia terapeutyczna lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub radioterapia paliatywna w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. • Ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe, terapia przeciwciałami, terapia retinoidami lub terapia hormonalna w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania; lub leczenie nitrozomocznikiem lub mitomycyną C w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; lub leczenie małocząsteczkowymi lekami celowanymi w ciągu 2 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem badania, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy. 		<p>analizowanie wszystkich przypadków potencjalnej ILD.</p> <p><u>Punkty końcowe o charakterze eksploracyjnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena czasu trwania stabilnej choroby (SD) i czasu do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR). • Ocena potencjalnych biomarkerów odpowiedzi, takich jak domena zewnątrzkomórkowa HER2 w surowicy (ang. <i>HER2 extracellular domain</i>, HER2 ECD). • Ocena zależności ekspozycja-odpowiedź (ang. <i>exposure-response</i>, ER) dla punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Obecne leczenie silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i inhibitorami polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B (wymagany był okres oczyszczania z inhibitora wynoszący ≥ 3 eliminacyjne okresy półtrwania). • Udział w terapeutycznym badaniu klinicznym w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania (w przypadku małowcząsteczkowych leków celowanych [np. inh bitorów] ten okres nieuczestniczenia wynosił 2 tygodnie lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich był dłuższy); lub bieżące uczestnictwo w innych procedurach badawczych. • Ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę. • Uczestnik badania nie mógł być członkiem rodziny personelu ośrodka badawczego ani personelu Sponsora badania. • Występowanie w przeszłości ciężkich reakcji nadwrażliwości na substancje lecznicze lub nieaktywne składniki produktu leczniczego. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 253 Część 1: 119 pacjentów, z czego: - Etap 1: 65 pacjentów (22 – 5,4 mg/kg; 22 – 6,4 mg/kg; 21 – 7,4 mg/kg); - Etap 2: 54 pacjentów (28 – 5,4 mg/kg; 26 – 6,4 mg/kg); Część 2: 184 pacjentów (5,4 mg/kg), z czego: - 50 otrzymało rekomendowaną dawkę w pierwszej części badania; - 4 zaprzestało przyjmowania TDM-1 z powodów innych niż progresja; - 130 u których progresja wystąpiła w trakcie przyjmowania TDM-1</p>		
<p>Study DS8201-A-J101 (J101) NCT02564900 <i>Tsurutani 2020</i></p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Daiichi Sankyo, Inc.</p>	<p>Dwuczęściowe (eskalacja dawki, a następnie rozszerzenie dawki), wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy 1.</p> <p>Część 1 – eskalacja dawki (n=27) miała na celu określenie MTD (maksymalna tolerowana dawka ang. maximum tolerated dose) lub RP2D (zalecana dawka w fazie II ang. recommended phase II dose) dla trastuzumabu derukstekanu.</p> <p>W części 1 zastosowano zmodyfikowaną metodę ciągłej ponownej oceny z eskalacją z kontrolą przedawkowania, z co najmniej 3 uczestnikami możliwymi do oceny toksyczności ograniczającej dawkę (DLT) dla każdego poziomu dawki (0,8, 1,6, 3,2, 5,4, 6,4 i 8,0 mg/kg).</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (PS) 0 lub 1. • Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 50\%$ (w ciągu 28 dni przed rejestracją). <p>Część 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany/nieresekcyjny lub przerzutowy rak piersi lub gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, który jest oporny na standardowe leczenie lub występuje nietolerancja standardowego leczenia, lub dla którego standardowe leczenie nie jest dostępne. <p>Część 2a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany rak piersi z nadekspresją receptora HER2, który jest oporny na standardowe leczenie lub występuje nietolerancja standardowego leczenia, lub dla którego standardowe leczenie nie jest dostępne. <p>Część 2b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z nadekspresją HER2, który jest oporny na standardowe leczenie lub występuje nietolerancja standardowego leczenia, lub dla którego standardowe leczenie nie jest dostępne. <p>Część 2c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie trastuzumabem. 	<p><u>Interwencja:</u> Trastuzumab derukstekan (T-DXd) Podanie dożylnie w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Dawki od 0,8 mg/kg do 8,0 mg/kg podawano w fazie eskalacji dawki. Dwie dawki 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg zostały wybrane do dalszej oceny w fazie rozszerzania dawki w części 2 badania.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) po leczeniu produktem trastuzumab derukstekan uczestników z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi (fazy zwiększania i rozszerzania dawki). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik kontroli choroby (DCR) po leczeniu produktem DS-8201a uczestników z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi (fazy zwiększania dawki i rozszerzania dawki). • Najlepsza całkowita odpowiedź po leczeniu produktem DS-8201a uczestników z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi (fazy zwiększania dawki i rozszerzania dawki).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>Część 2 – rozszerzenie dawki miało na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności trastuzumabu derukstekanu przy MTD/RP2D. Do części 2 zakwalifikowano pacjentów z guzami litymi i z ekspresją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), w tym z niskim poziomem HER2 i mutacją HER2.</p> <p>W badaniu dostarczono dwa rodzaje produktu leczniczego: DS-8201a FL-DP1 (sterylny liofilizowany proszek przekształcony w sterylny roztwór wodny (50 mg/2,5 mL) do podawania dożylnego) (część 1 i część 2a, 2b, 2c, 2d) oraz 8201a FL-DP2 (sterylny liofilizowany proszek przekształcony w sterylny roztwór wodny 100 mg/5 mL do podawania dożylnego) (część 2e).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od 6 miesięcy po przyjęciu dawki przez ostatniego uczestnika do 3 lat i 5 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany rak piersi z niską ekspresją HER2, który jest oporny na standardowe leczenie lub występuje nietolerancja standardowego leczenia, lub dla którego standardowe leczenie nie jest dostępne. <p>Część 2d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaawansowany/nieresekcyjny lub przerzutowy lity nowotwór złośliwy z ekspresją HER2, inny niż rak piersi i gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, który jest oporny na standardowe leczenie lub występuje nietolerancja standardowego leczenia, lub dla którego standardowe leczenie nie jest dostępne. ○ Zaawansowany/nieresekcyjny lub przerzutowy guz z mutacją HER2, który jest oporny na standardowe leczenie lub występuje nietolerancja standardowego leczenia, lub dla którego standardowe leczenie nie jest dostępne. <p>Część 2e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany rak piersi z nadekspresją receptora HER2, który jest oporny na standardowe leczenie lub występuje nietolerancja standardowego leczenia, lub dla którego standardowe leczenie nie jest dostępne. • Leczenie ado-trastuzumabem emtanzyny (T-DM1) (tylko pacjenci z nadekspresją HER2). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzenie w wywiadzie objawowej zastoinowej niewydolności serca (CHF) (klasy II-IV wg NYHA) lub poważnych zaburzeń rytmu serca. • Zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w wywiadzie. • Wydłużenie odstępu QTc do > 450 milisekund (ms) u mężczyzn i > 470 ms u kobiet. • Stwierdzone w wywiadzie klinicznie istotne choroby płuc. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 292 Eskalacja dawki: 27 Rozszerzenie dawki: 265 Pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi: 118 (51 – 5,4 mg/kg; 67 – 6,4 mg/kg)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania odpowiedzi (DoR) po leczeniu produktem DS-8201a uczestników z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi (fazy rozszerzania dawki). • Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) po leczeniu produktem DS-8201a uczestników z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi (fazy rozszerzania dawki). • Przeżycie wolne od progresji (PFS) po leczeniu produktem DS-8201a uczestników z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi (fazy rozszerzania dawki). • Całkowite przeżycie (OS) wśród uczestników z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi (fazy rozszerzania dawki). • Przegląd działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020, str. 117–118; oraz ChPL Enhertu, str. 13.

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 13. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię trastuzumab deruxtecan w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer (NCT03523572)	1b	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	20.06.2018 r.	22.06.2021 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: Lipiec 2022 r.	Szacowana liczba uczestników: 99	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NC03523572?term=enherthu&draw=2&rank=1&view=record	–
Nie	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases (NCT04752059)	2	W trakcie rekrutacji	3	28.07.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 28.07.2022 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 28.07.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 15	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04752059?term=enherthu&draw=2&rank=2	–
Nie	A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer (NCT04539938)	2	W trakcie rekrutacji	3 lub wyżej	01.12.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.10.2022 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 31.10.2025 r.	Szacowana liczba uczestników: 70	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938?term=enherthu&draw=2&rank=3	–
Nie	Strata PATH (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors (NCT05097599)	2	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji	Nie określono	Szacunkowa data rozpoczęcia badania: 21.10.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 21.10.2026 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 21.10.2029 r.	Szacowana liczba uczestników: 700	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599?term=enherthu&draw=2&rank=4	–
Nie	A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies (NCT04585958)	1	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	04.01.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.01.2023r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 31.01.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 36	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NC04585958?term=enherthu&draw=2&rank=5	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
									w=3&rank=11	
Nie	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors (NCT04294628)	1	W trakcie rekrutacji	Nie określono	14.07.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.12.2021 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 31.12.2021 r.	Szacowana liczba uczestników: 28	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04294628?term=enheru&draw=3&rank=13	–
Nie	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12) (NCT04739761)	3b/4	W trakcie rekrutacji	3	22.06.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 19.01.2023 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 19.01.2024 r.	Szacowana liczba uczestników: 500	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739761?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=3	–
Nie	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) (NCT04494425)	3	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	24.07.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 16.12.2022 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 18.04.2025 r.	Szacowana liczba uczestników: 850	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=4	–
Nie	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) (NCT04784715)	3	W trakcie rekrutacji	1 lub 2	26.04.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 24.06.2025 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 30.12.2029 r.	Szacowana liczba uczestników: 1134	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784715?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=4	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
									draw=2&r ank=6	
Nie	Real-world Study on Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Metastatic or Unresectable HER2-positive Breast Cancer: a French Ambispective Multicentre 2 Year-follow-up Cohort Study (NCT05149014)	–	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji	3 lub wyżej	Szacunkowa data rozpoczęcia badania: Grudzień 2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Lipiec 2024 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: Lipiec 2024 r.	Szacowana liczba uczestników: 300	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05149014?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&r ank=7	–
Nie	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Ant body Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane (DESTINY-Breast03) (NCT03529110)	3	Aktywne, nie rekrutuje	2	20.06.2018 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Luty 2022 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: Kwiecień 2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 500	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&r ank=9	–
Nie	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Antitumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) (NCT04538742)	1b/2	W trakcie rekrutacji	Dla fazy 1b – 2 lub wyżej Dla fazy 2 (moduły 0-5) – 1 Dla fazy 2 (moduły 6-7) – 1 lub 2	28.12.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 30.07.2021 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 30.04.2025 r.	Szacowana liczba uczestników: 450	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538742?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&r ank=10	–
Nie	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects	3	Aktywne, nie rekrutuje	2	01.08.2018 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Luty 2022 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: Wrzesień 2024 r.	Szacowana liczba uczestników: 600	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&r ank=10	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast02) (NCT03523585)								nd=Breast+Cancer&draw=3&rank=12	
Nie	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects (DESTINY-Breast04) (NCT03734029)	3	Aktywne, nie rekrutuje	2 lub wyżej	27.12.2018 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 01.01.2023 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 01.01.2023 r.	557	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03734029?term=trastuzu+mab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=3&rank=13	-
Nie	A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast 08) (NCT04556773)	1b	W trakcie rekrutacji	2 lub więcej	17.12.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 28.07.2023 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 28.8.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 185	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04556773?term=trastuzu+mab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=14	-
Nie	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)- Positive Advanced Breast Cancer With Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis - The DEBBRAH Study (NCT04420598)	2	W trakcie rekrutacji	1	25.05.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Listopad 2021 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: Luty 2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 39	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04420598?term=trastuzu+mab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=15	-
Nie	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With	1b	W trakcie rekrutacji	2	10.02.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Lipiec 2022 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: Maj 2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 115	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04042701?term=trastuzu	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (NCT04042701)								mab+deru xtecan&co nd=Breast +Cancer& draw=4&r ank=18	
Nie	Phase 1, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a to Assess Safety and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-Positive Advanced and/or Refractory Gastric, Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, or Breast Cancer (NCT03368196)	1	Aktywne, nie rekrutuje	2	02.04.2018 r.	14.09.2018 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 26.04.2022 r.	12	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03368196?term=trastuzu+mab+deru+xtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=20	Data pierwszej publikacji: 14.06.2021 r.
Nie	A Phase IB/II, 2-stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative (NCT03742102)	1b/2	W trakcie rekrutacji	1 lub 2	21.12.2018 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 13.02.2023 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 13.02.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 200	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03742102?term=trastuzu+mab+deru+xtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=22	-
Nie	Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial) (NCT04704661)	1/1b	W trakcie rekrutacji	2 lub więcej	05.03.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.03.2026 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 31.03.2026 r.	Szacowana liczba uczestników: 15	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04704661?term=trastuzu+mab+deru+xtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=23	-
Tak	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or	2	Aktywne, nie rekrutuje	2	25.07.2017 r.	21.03.2029 r.	Szacunkowa data zakończenia badania:	253	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0324	Data pierwszej publikacji: 17.02.2020 r.

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast01) (NCT03248492)						30.09.2023 r.		8492?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=25	
Nie	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology (NCT04639219)	2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	30.12.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 28.11.2022 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 28.11.2022 r.	Szacowana liczba uczestników: 100	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04639219?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=5&rank=26	-
Nie	Phase 1, Two-Part, Multicenter, Non-randomized, Open-label, Multiple Dose First-In-Human Study of DS-8201A, in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors (NCT02564900)	1	Aktywne, nie rekrutuje	2	Wrzesień 2015 r.	01.02. 2019 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 30.09.2022 r.	292	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02564900	Data pierwszej publikacji: 23.06.2021 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.clinicaltrials.gov/> [dostęp: 16.12.2021 r.]

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Enhertu (trastuzumab deruxtecan) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnalezione zostały 23 badania w tym 2 badania rejestracyjne (NCT02564900 oraz NCT03248492) dotyczące leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego bądź przerzutowego raka piersi. Dla większości odnalezionych badań, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Rezultaty zostały przedstawione jedynie dla badań NCT03248492, NCT02564900 oraz NCT03368196, jednak prace badawcze nadal trwają.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań wyodrębnionych z EPAR.

Tabela 14. Ocena jakości badania DESTINY Breast-01 wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020.

Tabela 15. Ocena jakości badania J101 wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	NIE

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020.

WNIOSKI:

Przeprowadzono ocenę jakości badań z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Badanie DESTINY Breast-01 uzyskało 7 punktów na osiem możliwych (7 odpowiedzi „TAK”) w związku z czym zostało ocenione jako badanie dobrej jakości. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny.

Badanie J101 uzyskało 6 punktów na osiem możliwych (6 odpowiedzi „TAK”), tym samym badanie zostało ocenione jako dobrej jakości. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania oraz brak przeprowadzenia analizy w podgrupach.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniach rejestracyjnych nie uwzględniono istotnych komparatorów.

Badania rejestracyjne są badaniami jednoramiennymi fazy 1 oraz fazy 2.

Dla III i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

Nier refundowaną w Polsce opcją terapeutyczną odnaniezoną w wytycznych klinicznych jest natomiast tucakynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, który także będzie poddany ocenie podczas prac nad wykazem TLI.

WNIOSKI:

W związku z brakiem badań uwzględniających istotne dla ocenianej technologii komparatory Analitycy Agencji odstępują od wykonania porównań pośrednich w ramach niniejszej, szybkiej oceny.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Badanie DESTINY Breast-01

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia: brak punktów końcowych dotyczących jakości życia.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
 - Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR);
 - Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR);
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR);
 - Najlepsza zmiana procentowa sumy średnic guzów mierzalnych;
 - Czas trwania stabilnej choroby (SD);
 - Czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR);
 - Ocena potencjalnych biomarkerów odpowiedzi, takich jak domena zewnątrzkomórkowa HER2 w surowicy (ang. *HER2 extracellular domain*, HER2 ECD);
 - Ocena zależności ekspozycja-odpowiedź (ang. *exposure-response*, ER) dla punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.
- Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs).

Badanie J101

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite
- Jakości życia:
 - Brak punktów końcowych dotyczących jakości życia
- Wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi
 - Przeżycie wolne od progresji
 - Czas trwania odpowiedzi
 - Czas do uzyskania odpowiedzi
- Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Badanie DestinyBreast-01: wykluczenie pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ponieważ lek jest eliminowany głównie drogą wątrobową) oraz niski odsetek uczestników z przerzutami do mózgu.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Tabela 16. Ograniczenia badań rejestracyjnych zidentyfikowane przez Agencję

DESTINY Breast-01	J101
<ul style="list-style-type: none">• Badanie jednoramienne – brak komparatora;• Badanie prowadzone metodą otwartej próby;• Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;• W badaniu nie zbierano danych dotyczących jakości życia pacjentów;• Badanie II fazy;• Krótki czas trwania obserwacji;	<ul style="list-style-type: none">• Badanie jednoramienne – brak komparatora;• Badanie przeprowadzone metodą otwartej próby;• Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi na leczenie, jednakże przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;• Badanie I fazy;

Źródło: Opracowanie własne.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia danych do modelowania zidentyfikowane przez Agencję:

- Badania rejestracyjne były badaniami jednoramiennymi – brak komparatora;
- Brak danych oceniających jakość życia pacjentów po zastosowaniu leku Enhertu;
- Krótki okres trwania obserwacji;
- Badania rejestracyjne były badaniami 1 oraz 2 fazy.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Enhertu w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2. Były to jednoramiennie, wielośrodki, otwarte badania kliniczne fazy 1 oraz 2.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 dla badania DESTINY Breast-01 oraz ocena 6/8 dla badania J101) wnioskowanie na podstawie analizowanych badań o skuteczności leczenia preparatem Enhertu jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora. Szczegółową ocenę badań przedstawiają: Tabela 14 oraz Tabela 15.

Do ograniczeń próby klinicznej w badaniu DESTINY Breast-01 należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji, wykluczenie pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ponieważ lek jest eliminowany głównie drogą wątrobową) oraz niski odsetek uczestników z przerzutami do mózgu.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), DCR, CBR, PFS, a także OS.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej, powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością. Porównanie wyników leczenia z dobraną historycznie grupą kontrolną lub z naturalnym przebiegiem choroby pozwoliłoby na oszacowanie potencjalnych korzyści w wyniku leczenia, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Punkty końcowe odnoszące się do jakości życia pacjentów nie stanowiły pierwszorzędownych ani drugorzędowych punktów końcowych w badaniach rejestracyjnych.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Badanie J101

Badanie wspierające DS8201-A-J101 (J101) obejmowało grupę 118 pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym/nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi. 117 uczestników stanowiły kobiety. Mediana wieku pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 58 (28 – 77) lat. Pacjenci podzieleni byli na dwie grupy: otrzymujących zalecaną dawkę 5,4 mg/kg (51 pacjentów) oraz 6,4 mg/kg (67 pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania J101 był ORR (wskaźnik obiektywnej odpowiedzi), natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi były: ocena czasu trwania odpowiedzi (DOR), DCR, PFS oraz OS.

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędownego punktu końcowego w niniejszym badaniu. Mediana OS nie została osiągnięta.

Analiza jakości życia

W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii produktem leczniczym Enhertu na jakość życia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym bądź przerzutowym rakiem piersi.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów u których wystąpiła odpowiedź obiektywna (ORR) – odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna poprawa (ang. *complete response* – CR) lub częściowa poprawa (ang. *partial response* – PR).

Dla pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę 5,4 mg/kg potwierdzony punkt końcowy ORR wg ICR wyniósł 51% (95% CI: 36,6; 65,2). CR zaobserwowano u 3,9% pacjentów, a PR u 47,1% pacjentów. Mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi (DoR) wg ICR wyniosła 12,7 miesiąca (95% CI: 6,7; -). Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg ICR stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. Mediana dla tego punktu końcowego wynosiła 13,7 (8,5; 19,6). Wyniki dla pacjentów przyjmujących dawkę 6,4 mg/kg były w dużej mierze porównywalne z wynikami grupy 5,4 mg/kg, z wyjątkiem wyższego wskaźnika CR wg ICR (11,9%).

Dla dawek razem (6,4 mg/kg lub 5,4 mg/kg) odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 52,5% (95% CI: 43,1; 61,8). CR zaobserwowano u 8,5% pacjentów, a PR u 44,1% pacjentów. Mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi (DoR) wg ICR wyniosła 13,3 miesiąca (95% CI: 9,5; -). Mediana dla punktu końcowego PFS wynosiła 13,7 miesięcy (95% CI: 9,4; 19,4).

Wyniki po aktualizacji danych

Aktualizację skuteczności przeprowadzono w oparciu o datę odcięcia danych (DCO) 1 sierpnia 2019 r. dla grupy stosującej dawkę 5,4 mg/kg. Na dzień DCO, mediana czasu trwania obserwacji badania dla uczestników z przerzutowym HER2 dodatnim rakiem piersi przypisanych do grupy otrzymującej 5,4 mg/kg trastuzumab derukstekan wynosiła 10,8 miesiąca (zakres: 0,8-36,4), mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8,54 miesiąca (zakres: 0,7, 37,1). Siedmiu z pięćdziesięciu (14,0%) pacjentów kontynuowało leczenie w czasie aktualizacji skuteczności w ramach DCO.

Potwierdzony ORR na podstawie ICR pozostał niezmienny i wynosił 51,0% (95% CI: 36,6, 65,2). Mediana DoR u osób z potwierdzoną odpowiedzią na podstawie ICR wynosiła 10,8 miesiąca (95% CI: 6,7; NE). Łącznie 50,0% pacjentów zostało ocenionych. Wystąpiło 47% zdarzeń PFS, a szacowana mediana PFS według IRC pozostała niezmienna (13,7 miesiąca; 95% CI: 8,5, 19,6). Łącznie 52,9% pacjentów zostało ocenionych.

Główne badanie rejestracyjne – DESTINY Breast-01

Analiza skuteczności badania DESTINY Breast-01 koncentrowała się na grupie 184 pacjentek z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, leczonych rekomendowaną dawką trastuzumabu derukstekanu wynoszącą 5,4 mg/kg, włączonych do części 1 oraz 2 badania. Grupa ta odzwierciedla docelową populację pacjentów dla leku Enhertu.

W omawianej grupie pacjentek mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres 28–96), 76% pacjentek było w wieku poniżej 65 lat, a 24% pacjentek było w wieku ≥ 65 lat. Do badania nie włączono żadnego pacjenta płci męskiej. 90% uczestniczek badania było poddanych więcej niż 3 wcześniejszymi schematami terapii systemowej, nie

licząc terapii endokrynologicznej (HR). ~66% pacjentek otrzymywało wcześniej pertuzumab, ~54% inne leczenie anty-HER2, natomiast wszystkie chore otrzymywały wcześniej TDM1 i trastuzumab.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania DESTINY Breast-01 był ORR wyznaczony na podstawie niezależnej, zaślepionej oceny, a drugorzędowymi punktami końcowymi były: ocena czasu trwania odpowiedzi (DOR), DCR, CBR, PFS oraz OS.

Data odcięcia danych dla analizy pierwotnej badania DESTINY Breast-01 zgodnej z protokołem (ang. *clinical study report data cut-off*, CSR DCO) ustalono na około 6 miesięcy obserwacji od daty pierwszego podania dawki trastuzumabu derukstekan u ostatniego uczestnika badania. Datą CSR DCO był 21 marca 2019 r. Ponadto, zaktualizowana data odcięcia danych (ang. *update data cut-off*, Update DCO) dla wyników w zakresie skuteczności miała miejsce 1 sierpnia 2019 r, a kolejna aktualizacja daty odcięcia danych dla Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency data cut-off*, EMA DCO) nastąpiła w dniu 8 czerwca 2020 r. (mediana obserwacji 20,5 miesiąca).

Analiza przeżycia

Wyniki badania DESTINY Breast-01 w zakresie analizy przeżycia wykazały, iż początkowo (pierwsze dwie daty odcięcia danych: CSR DCO oraz Update DCO) dane dotyczące OS były niedojrzałe, zaledwie 10% zgonów do dnia 21.03.2019 r. oraz ponad 13% zgonów do dnia 01.08.2019 r. Ponadto, w tym czasie nie osiągnięto również mediany OS (Tabela 17).

Tabela 17. Wyniki OS w zależności od daty odcięcia danych (DCO)

Data odcięcia danych	CSR DCO	Update DCO	EMA DCO
OS (N=184) [n(%)]	19 (10,3)	25 (13,6)	65 (35,3)
Mediana OS [miesiące (95% CI)]	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	24,6 (23,1; NE)

NE – nie oszacowano lub nie można oszacować (ang. *not evaluated or not estimable*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020.

Natomiast, w wyniku kolejnej aktualizacji danych, w momencie ich odcięcia w dniu 8 czerwca 2020 r., dla którego mediana czasu obserwacji wynosiła 20,5 miesiąca, 37 pacjentek (20,1%) nadal pozostawało w leczeniu, a wśród 184 osób leczonych dawką 5,4 mg/kg trastuzumabu derukstekanu wystąpiło łącznie 65 zgonów (35,3%). Zaktualizowana mediana OS wyniosła zaś 24,6 miesiąca (95%CI: 23,1; NE). Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresie poniżej (Rysunek 3).

No. of Subject

184

Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia dla kohorty otrzymującej dawkę 5,4 mg/kg – data odcięcia 08.06.2020 r.

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020.

Dodatkowo, w raporcie EMA odnaleziono informacje dotyczące porównania wyników OS ocenianego leku z wynikami uzyskanymi dla możliwych opcji alternatywnych przedstawionymi w innych badaniach klinicznych. Wyniki porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. Porównanie wyników dla OS

	Mediana czasu trwania obserwacji (miesiące)	Przeżycie całkowite (miesiące) [Mediana (95% CI)]
Badanie DESTINY Breast-01 EMA DCO (N=184)	20,5	
Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg		24,6 (23,1; NE)
Badanie NALA (N=621)	29,9	
Neratynib + kapecytabina (n=307)		21,0 (17,7; 23,8)
Lapatyn b + kapecytabina (n=314)		18,7 (15,5; 21,2)
Badanie SOPHIA (N=536)	NA (pierwsza analiza okresowa)	
Margetuximab + chemioterapia (n=266)		18,9 (16,16; 25,07)
Trastuzumab + chemioterapia (n=270)		17,2 (15,80; 33,31)
Badanie HER2CLIMB (N=612)	14,0	
Tukatyn b + Trastuzumab + kapecytabina (n=410)		21,9 (18,3; 31,0)
Placebp + Trastuzumab + kapecytabina (n=202)		17,4 (13,6; 19,9)

NA – nie dostępne (ang. *not available*);

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020, str. 137.

Wynik przeżycia całkowitego dla ocenianego leku wypada korzystnie w porównaniu z innymi wynikami dla OS z badań u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, leczonych wcześniej 2 liniami schematów opartych na anty-HER2, gdzie w literaturze odnotowano medianę OS w zakresie 17,2–21,9 miesięcy.

Analiza jakości życia

Punkty końcowe odnoszące się do jakości życia nie stanowiły pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych w badaniu DESTINY Breast-01.

Głównym celem badania było określenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) na leczenie trastuzumabem derukstekan u pacjentów z HER2-dodatnim, nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi, którzy byli oporni na T-DM1.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Spośród 184 pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 5,4 mg/kg, na dzień zaktualizowanej daty odcięcia danych, tj. 1 sierpnia 2019 r., wystąpiło 58 zdarzeń PFS (31,5%), a mediana PFS dla tych pacjentów wyniosła 16,4 miesiąca (95% CI: 12,7; NE). Spośród 184 pacjentek, u 48 wystąpiła progresja choroby, a 10 z nich zmarło do 20 miesiąca obserwacji. Dane te przedstawiono w tabeli (Tabela 19) oraz na wykresie (Rysunek 4) poniżej.

Tabela 19. Wyniki PFS w zależności od daty odcięcia danych (DCO)

Data odcięcia danych	CSR DCO	Update DCO	EMA DCO
Zdarzenia PFS (N=184) [n(%)]	40 (21,7)	58 (31,5)	70 (38,0)
Mediana [miesiące (95% CI)]	NE (10,6; NE)	16,4 (12,7; NE)	19,4 (14,1; NE)
Pacjenci z PD [n(%)]	–	48 (26,1)	58 (31,5)
Zgon [n(%)]	–	10 (5,4)	12 (6,5)

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); NE – nie oszacowano lub nie można oszacować (ang. *not evaluated or not estimable*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020.

No. of Subjects

184

Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie niezależnej oceny centralnej w badaniu DESTINY Breast-01 po zaktualizowanym odcięciu danych (populacja ITT)

Zaktualizowana data odcięcia danych – 01.08.2019 r.

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020.

Natomiast, zaktualizowany PFS dla daty odcięcia danych w dniu 8 czerwca 2020 r. wynosił 19,4 miesiąca (95%CI: 14,1; NE), przy czym dane te są częściowo niedojrzałe, a także trudne do oceny bez ramienia porównawczego.

Podobnie jak w przypadku wyników dla OS, w raporcie EMA odnaleziono informacje dotyczące porównania wyników PFS ocenianego leku z wynikami uzyskanymi dla możliwych opcji alternatywnych przedstawionymi w innych badaniach klinicznych. Wyniki porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20/Tabela 18).

Tabela 20. Porównanie wyników dla PFS

	Przeżycie wolne od progresji (miesiące) [Mediana (95% CI)]
Badanie DESTINY Breast-01 EMA DCO (N=184)	
Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg	19,4 (14,1; NE)
Badanie NALA (N=621)	
Neratyn b + kapecytabina (n=307)	5,6 (4,9; 6,9)
Lapatynib + kapecytabina (n=314)	5,5 (4,3; 5,6)
Badanie SOPHIA (N=536)	
Margetuximab + chemioterapia (n=266)	5,8 (5,5; 7,0)
Trastuzumab + chemioterapia (n=270)	4,9 (4,2; 5,6)
Badanie HER2CLIMB (N=612)	
Tukatynib + Trastuzumab + kapecytabina (n=410)	7,8 (7,5; 9,6)
Placebo + Trastuzumab + kapecytabina (n=202)	5,6 (4,2; 7,1)

NA – nie dostępne (ang. *not available*);

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020, str. 13.

Mediana PFS dla trastuzumabu derukstekan wynosząca 19,4 miesiąca jest wyższa niż mediana PFS dla terapii stosowanych w badaniach NALA, SOPHIA lub HER2CLIMB. Dolna granica przedziału ufności PFS dla ocenianego leku wynosząca 14,1 miesiąca jest również wyższa niż górne granice dla PFS w przedstawionych badaniach. W związku z powyższym, uważa się, że stosowanie produktu leczniczego Enhertu zapewnia korzyści klinicznie dla pacjentów w porównaniu z terapiami stosowanymi w badaniach NALA, SOPHIA i HER2CLIMB, w których mediana PFS wynosiła $\leq 7,8$ miesiąca, a górna granica 95%CI – $\leq 9,6$ miesiąca.

Odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania DESTINY Breast-01 – ORR według niezależnej oceny w populacji ITT – wynosił 60,3% przy początkowym odcięciu danych. Wynik ten utrzymał się po zaktualizowanym odcięciu danych tj. 60,9% (95%CI: 53,4; 68,0). Zaktualizowane odcięcie danych w dniu 01.08.2019 r. wykazało, że 6% pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą (CR), 54,9% odpowiedź częściową (PR), a 36,4% chorobę stabilną (SD) jako najlepszą odpowiedź ogólną.

Tabela 21. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ORR) w zależności od daty odcięcia danych (DCO)

Data odcięcia danych	CSR DCO	Update DCO	EMA DCO
BOR potwierdzony przez ICR			
CR [n(%)]	8 (4,3)	11 (6,0)	12 (6,5)
PR [n(%)]	103 (56,0)	101 (54,9)	101 (54,9)
SD [n(%)]	68 (37,0)	67 (36,4)	66 (35,9)
PD [n(%)]	3 (1,6)	3 (1,6)	3 (1,6)
NE [n(%)]	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)
ORR potwierdzony przez ICR			
Pacjenci z potwierdzoną CR/PR [n (%)]	111 (60,3)	112 (60,9)	113 (61,4)
95% CI	52,9; 67,4	53,4; 68,0	54,0; 68,5
DoR potwierdzony przez ICR			
Mediana [miesiące]	NE	14,8	20,8
95% CI	NE; NE	13,8; 16,9	15,0; NE

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020.

Zaktualizowane dane przedstawiono na podstawie kolejnej daty odcięcia danych – 08 czerwca 2020 r. z medianą czasu obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca. Ponownie zaktualizowany, potwierdzony odsetek odpowiedzi na podstawie niezależnej oceny centralnej wyniósł 61,4% (95%CI: 54,0; 68,5).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie według IRC po zaktualizowanej dacie odcięcia danych (Update DCO) wykazał medianę 14,8 miesiąca (95%CI: 13,8; 16,9), z medianą czasu obserwacji wynoszącą 12,2 miesiąca. Kolejne zaktualizowane odcięcia danych (EMA DCO) wykazało medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynoszącą 20,8 miesiąca (95%CI: 15,0; NE) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca i 34,8% przypadków PD lub zgonu.

No. of Subject

110

Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera czasu trwania odpowiedzi na leczenie potwierdzonej na podstawie niezależnej oceny centralnej w badaniu DESTINY Breast-01 po zaktualizowanym odcięciu danych (populacja ITT)

Zaktualizowana data odcięcia danych – 01.08.2019 r.

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020.

Analiza pozostałych punktów końcowych

Na dzień pierwszej daty odcięcia danych (29.03.2019 r.), mediana TTR wg ICR dla 184 uczestników badania DESTINY Breast-01 z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie wynosiła 1,6 miesiąca (95%CI: 1,4; 2,6). Mediana czasu obserwacji wynosiła zaś 7,8 miesiąca. Natomiast, potwierdzony wskaźnik CBR (tj. CR+PR+ SD >6 miesięcy) wyniósł 70,7% (95%CI: 63,5; 77,1) dla odpowiedniej populacji badanej w proponowanej dawce trastuzumabu derukstekanu, tj. 5,4 mg/kg (N=184).

PODSUMOWANIE:

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania DESTINY Breast-01 – ORR wg ICR – wyniósł 60,3% w momencie pierwszego odcięcia danych i wynik ten utrzymał się w zaktualizowanym DCO po 12,2 miesiącach obserwacji, tj. 60,9% (95%CI: 53,4; 68). Zaktualizowane DCO wykazały, że u 6% pacjentów uzyskano CR, a u 54,9% PR, podczas gdy u 36,4% pacjentów SD stanowiło najlepszą odpowiedź na leczenie.

W najnowszej aktualizacji (DCO 8 czerwca 2020 r.) ORR wg IRC wyniósł 61,4% (95%CI: 54,0; 68,5).

Drugorzędowy punkt końcowy – czas trwania odpowiedzi wg IRC – w aktualizacji DCO wykazał medianę 14,8 miesiąca (95%CI: 13,8; 16,9), a kolejny zaktualizowany wynik mediany DoR wyniósł 20,8 miesiąca (95%CI: 15; NE).

Ostatni zaktualizowany wynik mediany PFS wyniósł 19,4 miesiąca (95%CI: 14,1; NE).

Zaktualizowane dane dotyczące OS oparte na DCO z dnia 08 czerwca 2020 r. (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 20,5 miesiąca) wykazały medianę OS wynoszącą 24,6 miesiąca (95%CI: 23,1; NE).

Wyniki wspierającego badania J101 (n=51) potwierdzają wyniki badania głównego, ORR wyniósł 51,0% (95%CI: 36,6; 65,2), a mediana DoR 12,7 miesiąca (95% CI: 6,7, NE) w momencie odcięcia danych pierwotnych.

Główne znaczenie dla docelowej populacji pacjentów ma wskaźnik korzyści klinicznych (CBR), który wyniósł 70,7% (95%CI: 63,5; 77,1). W związku z powyższym, dwie trzecie pacjentów odniosło korzyści kliniczne z leczenia produktem Enhertu w ramach badania, ponieważ zarówno odpowiedź na leczenie (ORR), jak i stabilizacja choroby przez ponad 6 miesięcy są uważane za korzystne w grupie pacjentów poddawanych wcześniej intensywnemu leczeniu anty-HER2.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,6 miesiąca, co również ma znaczenie kliniczne dla pacjentów z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi.

Najnowsze wyniki dla PFS i OS obserwowane w przypadku stosowania trastuzumabu derukstekan w dawce 5,4 mg/kg wykazują na korzyści kliniczne w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia w proponowanej populacji pacjentów, w której nie ma wyraźnie preferencyjnych opcji leczenia i w której nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

Zaktualizowane wyniki badania głównego DESTINY Breast-01 wykazują istotną klinicznie skuteczność trastuzumabu derukstekanu w odniesieniu do wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi jednak brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Badanie J101

W badaniu J101 u wszystkich pacjentów podczas badania wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej występujące zdarzenia stopnia 1 i 2 to: nudności (76%), spadek apetytu (54%), wymioty (48%) oraz łysienie (47%), zmęczenie (40%), biegunka (36%), zaparcia (36%).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia były: zmniejszona liczba neutrofilów (14%), anemia (17%) oraz zmniejszona liczba białych krwinek (9%), wymioty (4%), zmęczenie (4%).

Główne badanie rejestracyjne – DESTINY Breast-01

U prawie wszystkich pacjentek wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE). Najczęstszym AE dla trastuzumabu derukstekanu były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, np. nudności (79,9%) i wymioty (48,7%). Inne często zgłaszane zdarzenia żołądkowo-jelitowe to zaparcia (35,9%) i biegunka (30,8%). Toksyczność hematologiczna (niedokrwistość: 33,8%, zmniejszenie liczby neutrofilów: 32,5% i zmniejszenie liczby płytek krwi: 23,1%) była także obserwowana. Chociaż zmniejszenie liczby neutrofilów \geq stopnia 3 było częste (18,8% pacjentów), gorączkę neutropeniczną odnotowano u 1,7% pacjentów.

AEs związane z leczeniem (niepożądane reakcje na leki, ADRs) były podobne do zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych, zarówno w odniesieniu do wszystkich zdarzeń, jak i zdarzeń stopnia 3-4.

Do działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu należałyILD/zapalenie płuc, dysfunkcja lewej komory serca, wydłużenie odstępu QT i reakcje związane z infuzją.

U 18,1% pacjentów wystąpiłoILD, przy czym zdarzenia stopnia więcej niż 3 zaobserwowano u 3,7%, a śmiertelny wynik zaobserwowano u 6 pacjentów (2,6%). Mediana czasu do wystąpieniaILD wynosiła 134,0 dni (zakres: 35-338), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzeniaILD wynosiła 31,5 dni (zakres: 3-261), zatem na podstawie tych danych nie można oszacować czasu wystąpienia zdarzenia. W momencie aktualizacji DCO prawie połowa pacjentów wyzdrowiała, a tylko u 1 pacjenta wystąpiły objawy następcze.

U 6% pacjentów wystąpiło AE związane z wydłużeniem odstępu QT, a tylko jedno zdarzenie stopnia 3 było objawowe. U 3,4% pacjentów stwierdzono wydłużenie odstępu QT w EKG o więcej niż 60 msek.

U sześciu pacjentów (2,6%) wystąpiła reakcja związana z infuzją (IRR).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia byłyILD/zapalenie płuc (9%).

Spośród 39 zgonów (16,7%) najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby (n=25, 10,7%). Cztery zgony zostały wyjaśnione jakoILD związane z leczeniem.

Informacje z ChPL

Zgodnie z ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (79,9%), zmęczenie (60,3%), wymioty (48,7%), łysienie (46,2%), zaparcia (35,9%), zmniejszenie łaknienia (34,6%), niedokrwistość (33,8%), neutropenia (32,5%), biegunka (30,8%), trombocytopenia (23,1%), kaszel (21,4%), leukopenia (20,5%) i ból głowy (20,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia \geq 3 według kryteriów NCI-CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 4.03, były neutropenia (18,8%), niedokrwistość (9,0%), nudności (6,8%), zmęczenie (6,4%), leukopenia (5,6%), limfopenia (5,1%), wymioty (4,3%), trombocytopenia (4,3%), hipokaliemia (3,4%), śródmiąższowa choroba płuc (3,0%), biegunka (2,6%), gorączka neutropeniczna (1,7%), duszność (1,7%), ból brzucha (1,3%), 9 zmniejszenie łaknienia (1,3%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (1,3%). U 2,6% pacjentów śródmiąższowa choroba płuc doprowadziła do zgonu. Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 27% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerywaniem dawkowania były neutropenia (14,5%), niedokrwistość (3,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,0%), leukopenia (3,0%), śródmiąższowa choroba płuc (2,6%), trombocytopenia (2,6%) i zmęczenie (2,1%). Dawkę zmniejszono u 15% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były zmęczenie (3,8%), nudności (3,4%) i neutropenia (3,4%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 12% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (9,4%).

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie 234 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na Enhertu wynosiła 9,8 miesiąca (zakres od 0,7 do 37,1 miesiąca).

Działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu w badaniach klinicznych, przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC) i kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 22. Działania niepożądane u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem

Klasyfikacja układów i narządów/termin preferowany lub termin grupowy	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Neutropenia	Bardzo często
Niedokrwistość	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często
Limfopenia	Bardzo często
Trombocytopenia	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipokaliemia	Bardzo często
Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	Bardzo często
Zawroty głowy	Bardzo często
Zaburzenia oka	
Zespół suchego oka	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Śródmiąższowa choroba płuc	Bardzo często
Duszność	Bardzo często
Kaszel	Bardzo często
Krwawienie z nosa	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Bardzo często
Wymioty	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często
Ból brzucha	Bardzo często
Zaparcie	Bardzo często
Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Łysienie	Bardzo często
Wysypka	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Zmęczenie	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów/termin preferowany lub termin grupowy	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Bardzo często
Urazy, zatrucia i pow kłania po zabiegach	
Reakcje związane z wlewem	Często

Źródło: ChPL Enhertu, str. 9–10.

WNIOSKI:

U prawie wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE).

Zdarzenia żołądkowo-jelitowe były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu. Obok zdarzeń żołądkowo-jelitowych, często występowały także zdarzenia hematologiczne.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym obejmowały ILD/zapalenie płuc, zmniejszenie LVEF, wydłużenie QT i IRR.

Mediana ekspozycji na leczenie w badaniu DESTINY Breast-01 wynosiła 9,82 miesiąca (zakres: 0,7-37,1), przy 29,5% było leczonych przez >12 miesięcy. W związku z powyższym, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Ocena przyczynowości zdarzeń niepożądanych jest utrudniona ze względu na brak komparatora.

Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku >75 lat są ograniczone.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; profil bezpieczeństwa może być inny, ponieważ lek jest eliminowany głównie drogą wątrobową.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność

Zaktualizowane wyniki skuteczności dla trastuzumabu derukstekanu oparte na medianie obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca potwierdzają wstępną analizę.

a. Wpływ na przeżycie

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2 po terapii trastuzumabem derukstekan nie stanowiły pierwszorzędných punktów końcowych w badaniach rejestracyjnych.

Zaktualizowane dane z badania DESTINY Breast-01, dotyczące OS oparte na DCO z dnia 08 czerwca 2020 r. z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca wykazały medianę OS wynoszącą 24,6 miesiąca (95%CI: 23,1; NE), jednak, w związku z brakiem komparatora, wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie, co stanowi podstawę do odstąpienia od modelowania.

b. Wpływ na jakość życia

W badaniach rejestracyjnych nie badano wpływu na jakość życia pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Enhertu.

c. Przeżycie wolne od progresji choroby

Ostatni zaktualizowany wynik mediany PFS w badaniu DESTINY Breast-01 wyniósł 19,4 miesiąca (95%CI: 14,1; NE), jednak ze względu na brak komparatora, interpretacja uzyskanych wyników jest znacznie utrudniona oraz obciążona niepewnością.

Wyniki mediany PFS wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Enhertu zapewnia korzyści kliniczne dla pacjentów w porównaniu z terapiami stosowanymi w badaniach NALA, SOPHIA i HER2CLIMB, w których mediana PFS wynosiła ≤7,8 miesiąca, a górna granica 95%CI – ≤9,6 miesiąca.

d. Odpowiedź na leczenia

W najnowszej aktualizacji (DCO 8 czerwca 2020 r.) ORR wg IRC wyniósł 61,4% (95%CI: 54,0; 68,5).

Drugorzędowy punkt końcowy – czas trwania odpowiedzi wg IRC – w aktualizacji DCO wykazał medianę 14,8 miesiąca (95%CI: 13,8; 16,9), a kolejny zaktualizowany wynik mediany DoR wyniósł 20,8 miesiąca (95%CI: 15; NE).

Wyniki wspierającego badania J101 (n=51) potwierdzają wyniki badania głównego, ORR wyniósł 51,0% (95%CI: 36,6; 65,2), a mediana DoR 12,7 miesiąca (95% CI: 6,7, NE) w momencie odcięcia danych pierwotnych.

Wyniki badań rejestracyjnych wykazują istotną klinicznie skuteczność trastuzumabu derukstekanu w odniesieniu do wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi jednak brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Uzyskane ORR i DoR należy porównać z faktem, że w populacji docelowej nie ma jednoznacznego standardu leczenia, a skuteczność dostępnych metod leczenia jest ograniczona.

e. Pozostałe punkty końcowe

Dwie trzecie pacjentów odniosło korzyści kliniczne z leczenia produktem Enhertu w ramach głównego badania rejestracyjnego.

Bezpieczeństwo

U prawie wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym obejmowały ILD/zapalenie płuc, zmniejszenie LVEF, wydłużenie QT i IRR.

Mediana ekspozycji na leczenie w badaniu DESTINY Breast-01 wynosiła 9,82 miesiąca (zakres: 0,7–37,1), przy 29,5% było leczonych przez >12 miesięcy. W związku z powyższym, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Ocena przyczynowości zdarzeń niepożądanych jest utrudniona ze względu na brak komparatora.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

Wyniki badania Destiny-Breast 03 (doniesienie konferencyjne Cortes 2021)

Do momentu pierwszego odcięcia danych – 21.05.2021 r., do badania włączono 524 pacjentów, których poddano randomizacji 1:1. Mediana wieku badanych wynosiła 54 lata (zakres: 20–83).

Wstępne wyniki badania wykazały, iż współczynnik ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji wyniósł 0,2840 (95%CI: 0,2165; 0,3727), $p=7,8 \times 10^{-22}$. Różnica wyników w zakresie PFS wykazała istotność statystyczną. Natomiast, mediana PFS dla leku Enhertu nie została osiągnięta, a dla T-DM1 wyniosła 6,8 miesiąca.

Szacowany odsetek zdarzeń OS po 12 miesiącach obserwacji wyniósł 94,1% (95%CI: 90,3; 96,4) dla trastuzumabu derukstekan i 85,9% (95%CI: 80,9; 89,7) dla T-DM1; HR=0,5546 (95%CI: 0,3587; 0,8576), $p=0,007172$.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 14,3 miesiący (zakres: 0,7–29,8) w przypadku produktu leczniczego Enhertu vs 6,9 miesiący (zakres: 0,7–25,1) w przypadku T-DM1. W tym czasie, w obu grupach badania zaobserwowano podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Wyniki wykazały również, iż w żadnym z ramion badania nie wystąpiły zgony związane z przyjmowanymi lekami. Związana z leczeniem śródmiąższowa choroba płuc (ILD) wystąpiła natomiast u 10,5% pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan (u większości pacjentów [9,7%] w stopniu 1/2; u żadnego pacjenta w stopniu 4/5) vs 1,9% u osób otrzymujących T-DM1 (u wszystkich pacjentów w stopniu 1/2).

Powyższe wyniki badania wstępnie potwierdzają możliwość stosowania leku Enhertu również w drugiej linii leczenia pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, HER2+ rakiem piersi, na co wskazują także wytyczne NCCN 2021 oraz ESMO 2021.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: "Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności."
- Produkt leczniczy Enhertu jest podawany w monoterapii. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt leku Enhertu i nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Do wyliczeń kosztu terapii założono, że pacjent waży 70 kg.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2021, dane o cenie leku Enhertu były dostępne dla czterech krajów europejskich tj. [redacted] gdzie lek jest refundowany oraz [redacted], gdzie nie jest on refundowany. Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku [redacted], która jako jedyna była raportowana na poziomie ceny Manufacturer price (in local currency).
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego [redacted] (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21). Do wyliczonej ceny doliczono marżę hurtową w wysokości 5% oraz 8% VAT. Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku Enhertu zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 23. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [redacted] [PLN]	[redacted]	Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 21.01.2022 r.
Dawka zalecana na podanie [mg]	378	ChPL Enhertu
Dawka zredukowana na podanie po raz pierwszy [mg]	308	ChPL Enhertu
Dawka zredukowana na podanie po raz drugi [mg]	224	ChPL Enhertu
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Enhertu
Liczba podań w cyklu leczenia	1	ChPL Enhertu
Liczba cykli w roku	18	ChPL Enhertu
Cena za mg [PLN]	[redacted]	Baza EURIPID [redacted]

Źródło: Opracowanie własne

7.2.3. Wyniki

Tabela 24. Oszacowanie kosztów interwencji

Dawka roczna [mg]	Cena za mg warunki [redacted] [PLN]	Koszt roczny [PLN]
6 804	[redacted]	[redacted]
5 544 (pierwsze zredukowanie dawki)	[redacted]	[redacted]

Dawka roczna [mg]	Cena za mg warunki [PLN]	Koszt roczny [PLN]
4 032 (drugie zredukowanie dawki)		

Zródło: Opracowanie własne

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Przyjętym estymatorem wartości oczekiwanej dla czasu do wystąpienia progresji choroby jest średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS z badania rejestracyjnego.
- Wartość oczekiwaną PFS oszacowano na podstawie parametru b dla trendu wykładniczego (wyznaczonego z dwóch punktów czasowych z badania rejestracyjnego, przy założeniu prawoskośnego rozkładu prawdopodobieństw).

Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Enhertu założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką 5,4 mg/kg m.c., jedno podanie w cyklu 21 dniowym wg ChPL Enhertu.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego Enhertu pochodzi z bazy EURIPID.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. , inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla mediany PFS.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii

7.3.2. Dane wejściowe

Tabela 25. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Mediana PFS (95% CI) [lata]	1,62 (1,18; NE)	EPAR Enhertu
Dawka na podanie [mg]	378	ChPL Enhertu
Cykl leczenia pemigatynibem [dni]	21	ChPL Enhertu
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Enhertu

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka roczna [mg]	6 804	Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Enhertu
Cena za mg [PLN]		Baza EURIPID
Próg opłacalności kosztowej (3 x PKB) [PLN/QALY]	166 758	GUS

Źródło: Opracowanie własne

7.3.3. Wyniki

W poniższej tabeli oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

Tabela 26. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	–	0	–
Oczekiwany	2,33	0	2,33
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	1,70	0	1,70

Źródło: Opracowanie własne

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Enhertu w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

Tabela 27. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
Średni (cena podstawowa leku)		0	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 28. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS=2,33)

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
Średni (cena podstawowa leku)		0	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 166 758 PLN.

Tabela 29. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnym wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 2,33 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 1,7 LYG (dolna granica 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnym wyniósł ok. [redacted] PLN/LYG,

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym i [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym [redacted].

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER [redacted]

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Enhertu we wskazaniu: monoterapia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2, przeprowadzono przegląd w medycznej bazie informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania dokonano w dniu 14.12.2021 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2 Strategii wyszukiwania.

W wyniku przeglądu odnaleziono 1 publikację, która nie została włączona do analiz.

Dodatkowo, w dniu 09.12.2021 r., przy zastosowaniu słowa kluczowego „Enhertu”, dokonano przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej Google oraz przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: francuską, brytyjską oraz szwedzką. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) 2021 HTA</p> <p>https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/enhertu_06072021_avis_economique.pdf</p>	<p>Analiza firmy:</p> <p><u>Populacja:</u> populacja badania DESTINY-BREAST 01 z nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim (HER2+) rakiem piersi, leczonym wcześniej 2 terapiami anti-HER2, w tym TDM-1 (trastuzumab emtasine, Kadcyła).</p> <p><u>Typ analizy:</u> CUA + CEA</p> <p><u>Horizont:</u> 5 lat.</p> <p><u>Perspektywa:</u> wspólna.</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 2,5 % dla kosztów i wyników.</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> badanie DESTINY-Breast01 (badanie drugiej fazy, jednoramienne) oraz baza danych ESME/Umicancer.</p> <p>Porównanie pośrednie między badaniem klinicznym a komparatorem.</p>	<p>Analiza firmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab derukstekan vs. terapia złożona / standardowa opieka zdrowotna (ang. <i>Standard of Care, SoC</i>) zdefiniowana przy użyciu przeciętnego zestawu stosowanych schematów leczenia z bazy danych ESME/Umicancer, po uprzednim dostosowaniu do badania DESTINY-BREAST 01. <p>Nie włączono potencjalnego komparatora: tukatyn b (Tukysa).</p>	<p>Wyniki firmy:</p> <p>W przypadku horyzontu czasowego wynoszącego 5 lat ICUR dla ocenianej technologii w porównaniu ze strategią leczenia SoC wyniósł 156 300 EUR/QALY. Leczenie produktem Enhertu generuje około 80 000 EUR więcej kosztów leczenia niż leczenie SoC i 0,52 więcej lat życia skorygowanych o jakość.</p> <p>ICUR: 156 300 EUR/QALY (ok. 725 795 PLN/QALY*)</p> <p>ICER: 249 394 EUR/LY (ok. 1 158 086 PLN/LY*)</p> <p>Ocena HAS:</p> <p>Analizy kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności, oparte odpowiednio na uzyskanych latach życia skorygowanych o jakość lub uzyskanych latach życia, są obciążone poważnym zastrzeżeniem dotyczącym braku wykazania słuszności hipotezy proporcjonalnego ryzyka w ekstrapolacji przeżycia, ale także poważną ogólną niepewnością dotyczącą wykorzystanych, niestabilnych danych (przeżycie ogólne, dane dotyczące tolerancji i jakości życia), których wpływ na wyniki zdrowotne pozostaje w dużej mierze niewymierny.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 HTA</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta704/documents/commitments/commitment-papers</p>	<p>Analiza firmy:</p> <p><u>Populacja:</u> Osoby z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, które otrzymały wcześniej dwa lub więcej terapii anti-HER2</p> <p><u>Typ analizy:</u> CEA</p> <p><u>Horizont:</u> 40 lat</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3,5% dla kosztów i wyników</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> Badanie DESTINY-Breast01 (NCT03248492) (badanie drugiej fazy, jednoramienne) Badanie DS8201-A-J101 (NCT02564900) (badanie pierwszej fazy)</p>	<p>Analiza firmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab derukstekan vs erybulina • Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina • Trastuzumab derukstekan vs winore bina 	<p>Wyniki firmy:</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Enhertu vs kapecytabina:</p> <p>ICER: 47 230 GBP/QALY (ok. 255 623 PLN**)</p> <p>Pomimo niepewności w analizie, T-DXd (trastuzumab derukstekan) wykazał potencjał efektywnego kosztowo wykorzystania zasobów NHS przy proponowanej cenie PAS (system dostępu pacjentów ang. <i>patient access scheme</i>). Oczekuje się, że proponowana PAS spowoduje poprawę efektywności kosztowej. Jeżeli lek T-DXd zostałby zalecony do stosowania w ramach CDF (ang. <i>Cancer Drugs Fund</i>), oczekuje się, że dodatkowe dane zebrane w badaniu III fazy pozwolą na wyeliminowanie pozostałych obszarów niepewności.</p> <p>Ocena NICE (ERG):</p> <p>Względna skuteczność T-DXd w porównaniu z komparatorami nie może być określona z jakimkolwiek stopniem pewności. Oznacza to, że wyniki efektywności kosztowej firmy są niewiarygodne i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do podejmowania decyzji.</p>
<p>Tandvärds- och läkemedelsför mänsverket (TLV) 2021</p> <p>https://www.tlv.se/download/183cd351b817c5</p>	<p>Analiza firmy:</p> <p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali dwa lub więcej schematów leczenia ukierunkowanych na HER2.</p>	<p>Analiza podstawowa firmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab derukstekan vs. trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (kapecytabina lub winore bina); • Trastuzumab derukstekan vs. lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. 	<p>Wyniki przedstawiono tylko dla porównania Enhertu z trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Wyniki firmy:</p> <p>Koszt jednego zyskanego roku życia skorygowanego o jakość, zgodnie z wynikami scenariusza podstawowego firmy, wynosi około 680 000 SEK dla produktu Enhertu w</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
992244e3fc95/1633944143904/bes211011_enhertu.pdf	<p>Typ analizy: CUA.</p> <p>Horyzont: 30 lat.</p> <p>Dyskontowanie: 3% dla kosztów i wyników.</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> badanie DESTINY-Breast01 (badanie drugiej fazy, jednoramienne).</p> <p>Porównanie pośrednie między badaniem klinicznym a komparatorem.</p>	<p>Analiza wrażliwości firmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab derukstekan vs. lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem. <p>Analizy TLV:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab derukstekan vs. trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (kapecytabina lub winorebina). 	<p>porównaniu z trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie produktem Enhertu generuje około 1,3 mln SEK więcej kosztów leczenia niż leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią i 1,94 więcej lat życia skorygowanych o jakość.</p> <p>Wyniki TLV:</p> <p>Koszt jednego zyskanego roku życia skorygowanego o jakość, zgodnie z wynikami scenariusza podstawowego TLV, wynosi około 1 050 000 SEK dla produktu Enhertu w porównaniu z trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie produktem Enhertu generuje około 1,5 mln SEK więcej kosztów leczenia niż leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią i 1,42 więcej lat życia skorygowanych o jakość.</p> <p>ICUR firmy: 677 362 SEK/QALY (ok. 305 558 PLN/QALY*)</p> <p>ICUR TLV: 1 051 876 SEK/QALY (ok. 474 501 PLN/QALY*)</p> <p>Niepewność wyników uważana jest za dużą i wynika głównie z faktu, że względna skuteczność Enhertu i trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią oparta jest na porównaniach pośrednich, że DESTINY-Breast01 jest badaniem jednoramiennym i że długoterminowa korzyść ze skuteczności Enhertu jest nieznana.</p>

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 14.12.2021 r. (1 EUR = 4,6436 PLN; 1 SEK = 0,4511 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html> [dostęp: 14.12.2021]

** Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 17.01.2022 r. (1 GBP = 5,4123 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html> [dostęp: 17.01.2022]

WNIOSKI:

Przedstawione w tabeli wyniki analiz HTA wskazują na liczne ograniczenia i niepewności związane z wyliczeniem kosztów użyteczności oraz efektywności związanych z stosowaniem ocenianej interwencji. Organizacje HTA są zgodne w swoich wnioskach dotyczących nieprawidłowości założeń w modelach farmakoekonomicznych dostarczonych przez firmy odpowiedzialne za ich przygotowanie.

Główne niepewności dotyczą badania, na którym oparte zostały analizy ekonomiczne, tj. badania DESTINY Breast-01, które jest badaniem jednoramiennym, a także braku danych na temat długotrwałej skuteczności ocenianego leku.

Szwedzkie TLV wskazuje na dużą niepewność uzyskanych wyników ICUR wynoszących 1 051 876 SEK/QALY (ok. 474 501 PLN/QALY).

Francuskie HAS wskazuje na poważną niepewność dotyczącą wykorzystania niestabilnych danych dających niewymierny wpływ na uzyskane wyniki zdrowotne, a tym samym na oszacowany ICUR wynoszący 156 300 EUR/QALY (ok. 725 795 PLN/QALY) oraz ICER wynoszący 249 394 EUR/LY (ok. 1 158 086 PLN/LY).

Natomiast, brytyjski NICE wskazuje na brak jakiegokolwiek stopnia pewności w odniesieniu do skuteczności produktu leczniczego Enhertu, co z kolei przekłada się na wysoką niewiarygodność wyników efektywności kosztowej, nie dającą podstaw do podejmowania decyzji w zakresie jego finansowania.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu: monoterapia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.12.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Enhertu”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe, 1 informację o odstąpieniu od oceny oraz 1 informację o bieżącej ocenie, która zostanie opublikowana w styczniu 2022 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Enhertu

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta704/resources/trastuzumab-deruxtecan-for-treating-her2positive-unresectable-or-metastatic-breast-cancer-after-2-or-more-antiher2-therapies-pdf-82611073106629</p>	<p>Leczenie HER2-dodatniego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi po zastosowaniu 2 lub więcej terapii anty-HER2</p> <p>Treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies</p>	<p>Ocena pozytywna warunkowa</p>	<p>Rekomendacje: Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab deruxtecan jest wskazany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja w leczeniu HER2-dodatniego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych po zastosowaniu 2 lub więcej terapii anty-HER2. Zaleca się go wyłącznie pod warunkiem przestrzegania warunków określonych w umowie o dostępie zarządzanym. <p>Trastuzumab deruxtecan is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer in adults after 2 or more anti-HER2 therapies. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement are followed.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecenie to nie ma wpływu na leczenie trastuzumabem deruxtecan, które zostało rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby, u których leczenie nie jest zgodne z niniejszymi zaleceniami, mogą je kontynuować bez zmian w stosunku do ustaleń dotyczących finansowania, które obowiązywały je przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, do czasu, gdy wraz z klinicystą NHS uznają, że należy je przerwać. <p>This recommendation is not intended to affect treatment with trastuzumab deruxtecan that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p> <p>Uzasadnienie: Why the committee made these recommendations:</p> <p>Obecne leczenie HER2-dodatniego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi obejmuje terapie anty-HER2. Po 2 lub więcej terapiach anty-HER2 standardowym leczeniem jest chemioterapia (taka jak kapecytabina, winorelbina lub eribulina). Trastuzumab deruxtecan jest terapią anty-HER2, która może być stosowana po 2 lub więcej terapiach anty-HER2.</p> <p>Current treatment for HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer includes anti-HER2 therapies. After 2 or more anti-HER2 therapies, standard care is chemotherapy (such as capecitabine, vinorelbine or eribulin). Trastuzumab deruxtecan is an anti-HER2 therapy that would be used after 2 or more anti-HER2 therapies.</p> <p>Dowody z badań klinicznych są ograniczone. Prowadzone jest badanie samego trastuzumabu deruxtecanu, co oznacza, że nie jest</p>

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>on bezpośrednio porównywaną z innymi metodami leczenia. Pośrednie porównania trastuzumabu derukstekanu z chemioterapią sugerują, że może on wydłużyć czas przed postępem choroby i czas życia pacjentów. Jednak to, o ile dłużej żyją ludzie, nie jest pewne, ponieważ istnieją różnice pomiędzy badaniami włączonymi do pośrednich porównań, a ostateczne dane z badania samego leku trastuzumabu derukstekanu nie są jeszcze dostępne. Z tego powodu szacunki dotyczące efektywności kosztowej są bardzo niepewne i nie można zalecić stosowania trastuzumabu derukstekanu do rutynowego stosowania w NHS.</p> <p>Clinical trial evidence is limited. There is a trial of trastuzumab deruxtecan on its own, which means it is not directly compared with any other treatments. Indirect comparisons of trastuzumab deruxtecan with chemotherapy suggest that it may increase how long before disease progresses and how long people live. However, how much longer people live is uncertain because there are differences between trials included in the indirect comparisons, and the final data from the trial of trastuzumab deruxtecan on its own is not available yet. Because of this, the estimates of cost effectiveness are very uncertain and trastuzumab deruxtecan cannot be recommended for routine use in the NHS.</p> <p>Trastuzumab derukstekan może być opłacalny, jeśli dalsze dane wykażą, że pacjenci żyją dłużej dzięki leczeniu. W innym trwającym badaniu porównuje się bezpośrednio trastuzumab derukstekan z terapiami anti-HER2 i chemioterapią. Dane pochodzące z badań nad trastuzumabem derukstekan oraz z praktyki NHS pomogłyby rozwiązać wątpliwości dotyczące skuteczności klinicznej. Trastuzumab d derukstekan jest zatem zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund.</p> <p>Trastuzumab deruxtecan could be cost effective if further data shows that people live longer with treatment. Another ongoing trial is directly comparing trastuzumab deruxtecan with anti-HER2 therapies plus chemotherapy. Data from the trials of trastuzumab deruxtecan and from NHS practice would help address the uncertainty about clinical effectiveness. Trastuzumab deruxtecan is therefore recommended for use in the Cancer Drugs Fund.</p>
<p>Healthcare Improvement Scotland (HIS) Scottish Medicines Consortium 2021 Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-full-smc2388/</p>	<p>Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2 dodatnim (HER2+), którzy otrzymali dwa lub więcej wcześniejszych schematów opartych na anti-HER2.</p> <p>As monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 positive (HER2+) breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens.</p>	<p>W trakcie oceny</p>	<p>Termin publikacji: 17 stycznia 2022 r. Publication due date: 17 January 2022</p>
<p>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2021</p>	<p>Leczenie dorosłych z HER2-dodatnim, nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi,</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Wyłączono z uwagi na ocenę NICE. Excluded due to NICE appraisal Produkt spełnia kryteria wykluczenia wg AWMSG z powodu oceny NICE TA704: Trastuzumab derukstekan w leczeniu HER2-dodatniego</p>

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>Walia</p> <p>https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicine-s-appraisals/trastuzumab-deruxtecan-enhertu/</p>	<p>którzy wcześniej otrzymali dwie lub więcej terapii anti-HER2</p> <p>Treatment of adults with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who have previously received two or more anti-HER2 therapies</p>		<p>nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi po zastosowaniu 2 lub więcej terapii anti-HER2.</p> <p>Product meets AWMSG exclusion criteria due to NICE appraisal TA704: Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies</p>
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) 2021 Francja</p> <p>https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19098_ENHERTU_PIC_INS_AvisDef_CT19098.pdf</p>	<p>ENHERTU w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia anti-HER2.</p> <p>ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.</p>	<p>Ocena pozytywna warunkowa</p>	<p>Pierwsza ocena: Première évaluation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozytywna opinia do objęcia refundacją jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia anti-HER2. <p>Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymanie tej opinii jest uwarunkowane ponowną oceną tego produktu w ciągu maksymalnie 18 miesięcy od daty wydania niniejszej opinii na podstawie wyników badania III fazy DESTINY-BREAST 02 (wyniki dotyczące PFS spodziewane do marca 2022 r.). <p>Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 18 mois à compter de la date de cet avis sur la base des résultats de l'étude de phase III DESTINY-BREAST 02 (résultats sur la PFS attendus au plus tard mars 2022).</p> <p>Komisja uzależnia utrzymanie umiarkowanego SMR od ponownej oceny preparatu ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) w ciągu maksymalnie 18 miesięcy od daty niniejszej opinii na podstawie wyników badania III fazy DESTINY-BREAST 02 (wyniki dotyczące PFS spodziewane w marcu 2022 r.).</p> <p>La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à la réévaluation d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans un délai maximum de 18 mois à compter de la date de cet avis sur la base des résultats de l'étude de phase III, DESTINY-BREAST 02 (résultats sur la PFS attendus au plus tard mars 2022).</p> <p>Komisja uważa, że na podstawie aktualnych danych preparat ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) nie powoduje poprawy w zakresie świadczonych usług medycznych (ASMR V) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego, w przypadku którego stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia anti-HER2.</p> <p>La Commission considère qu'en l'état actuel des données, ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement antiHER2.</p> <p>Nie jest prawdopodobne, aby ENHERTU miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.</p> <p>ENHERTU n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p> <p>Populacja docelowa: Około 2 000 nowych pacjentów rocznie. Population cible: Environ 2 000 nouveaux patients par an.</p>

WNIOSKI:

W 2 rekomendacjach pozytywnych warunkowych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Dotyczą one przedstawienia nowych dowodów z badania III fazy DESTINY-BREAST 02 w zakresie skuteczności klinicznej (m.in. PFS).

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Na podstawie danych z bazy Euripid obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Enhertu wyniósł ok. ██████████ PLN. Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (2,33 roku) wyniósł ok. ██████████ PLN.

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnym wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 2,33 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 1,7 LYG (dolna granica 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnym wyniósł ok. ██████████ PLN/LYG,

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. ██████████ PLN/LYG w horyzoncie dożywnym i ██████████

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. ██████████ PLN/LYG w horyzoncie dożywnym ██████████

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje ██████████ wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER ██████████

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Enhertu odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (Francja i Wielka Brytania), 1 informację o odstąpieniu od oceny (Walia) oraz 1 informację o bieżącej ocenie (Szkocja), która zostanie opublikowana w styczniu 2022 r.

W 2 rekomendacjach pozytywnych warunkowych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Dotyczą one przedstawienia nowych dowodów z badania III fazy DESTINY-BREAST 02 w zakresie skuteczności klinicznej (m.in. PFS).

W wyniku wyszukiwania zagranicznych analiz HTA dla leku Enhertu odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: francuską, brytyjską oraz szwedzką.

Wyniki analiz HTA wskazują na liczne ograniczenia i niepewności związane z wyliczaniem kosztów użyteczności oraz efektywności związanych z stosowaniem ocenianej interwencji. Organizacje HTA są zgodne w swoich wnioskach dotyczących nieprawidłowości założeń w modelach farmakoekonomicznych dostarczonych przez firmy odpowiedzialne za ich przygotowanie. Główne niepewności dotyczą badania, na którym oparte zostały analizy ekonomiczne, tj. badania DESTINY Breast-01, które jest badaniem jednoramiennym, a także braku danych na temat długotrwałej skuteczności ocenianego leku.

Szwedzkie TLV wskazuje na dużą niepewność uzyskanych wyników ICUR wynoszących 1 051 876 SEK/QALY (ok. 474 501 PLN/QALY).

Francuskie HAS wskazuje na poważną niepewność dotyczącą wykorzystania niestabilnych danych dających niewymierny wpływ na uzyskane wyniki zdrowotne, a tym samym na oszacowany ICUR wynoszący 156 300 EUR/QALY (ok. 725 795 PLN/QALY) oraz ICER wynoszący 249 394 EUR/LY (ok. 1 158 086 PLN/LY).

Natomiast, brytyjski NICE wskazuje na brak jakiegokolwiek stopnia pewności w odniesieniu do skuteczności produktu leczniczego Enhertu, co z kolei przekłada się na wysoką niewiarygodność wyników efektywności kosztowej, nie dającą podstaw do podejmowania decyzji w zakresie jego finansowania.

Dla porównania, dla produktu leczniczego Tukysa, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. ██████████ PLN, a oczekiwany ICER ok. ██████████ PLN/LYG w horyzoncie badania i ok. ██████████ PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji: Zgodnie z wymogiem EMA, w celu dalszego zbadania skuteczności trastuzumabu derukstekan w populacji docelowej, podmiot odpowiedzialny przedłoży dane okresowe z globalnego randomizowanego, kontrolowanego badania fazy 3 nad trastuzumabem derukstekan w zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi, które jest obecnie w toku – DS8201-A-U301 (badanie U301) – do marca 2022 r. oraz przedstawi ostateczne dane dotyczące skuteczności z badania DESTINY Breast-01.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, w celu dalszego zbadania bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekan w populacji docelowej, podmiot odpowiedzialny przedłoży dane okresowe z globalnego randomizowanego, kontrolowanego badania fazy 3 nad trastuzumabem derukstekan w zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi, które jest obecnie w toku – DS8201-A-U301 (badanie U301) – do marca 2022 r. oraz przedstawi ostateczne dane dotyczące bezpieczeństwa z badania DESTINY Breast-01.
- Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku >75 lat są ograniczone.
- Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; profil bezpieczeństwa może być inny, ponieważ lek jest eliminowany głównie drogą wątrobową.
- Brak mężczyzn w badaniu DESTINY Breast-01: Biorąc pod uwagę rzadkość występowania schorzenia wśród mężczyzn, liczebność wydaje się być uzasadniona, jednak może stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
- Liczba pacjentów z przerzutami do mózgu w badaniu DESTINY Breast-01 jest ograniczona.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Biała rasa w badaniu DESTINY Breast-01: 54,9% wszystkich badanych.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Enhertu obarczone jest błędem i stanowi wartość orientacyjną.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

Wymienione niepewności pokrywają się z informacjami przedstawionymi przez inne kraje europejskie: Wielka Brytania, Szwecja, Francja oraz przez Europejską Agencję Leków (EMA).

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym DESTINY Breast-01, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność: OS – czas od daty rejestracji/randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.
- Inne punkty końcowe:
 - PFS – czas od daty rejestracji/randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (oceniony przez ICR na podstawie wyników badań obrazowych nowotworu zgodnie z RECIST 1.1);
 - ORR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR lub PR na podstawie oceny ICR zgodnie z RECIST 1.1.;
 - DoR – przedział czasu pomiędzy datą pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) a datą pierwszej udokumentowanej obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
 - CBR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR, PR lub ponad 6 miesięcy SD w oparciu o ocenę ICR.

Ponadto, wskaźniki oceny efektywności powinny przekładać się na jakość życia pacjentów w związku z czym istnieje potrzeba wyznaczenia dodatkowych mierników, nieuwzględnionych w badaniach rejestracyjnych dla leku Enhertu, np. czas do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności zgodnie z ECOG.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Mediana OS – 24,6 miesiąca dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca.
- Mediana PFS – 19,4 miesiąca dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 61,4% leczonych z medianą czasu trwania odpowiedzi (DoR) wynoszącą 20,8 oraz medianą okresu obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca.
- Mediana DoR – 20,8 miesiąca.
- Odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną (CBR) – 70,7% leczonych dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 6 miesięcy.

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Cortes 2021** Cortes J. et. al., *Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study*, Abstracts, Annals of Oncology, Vol. 32, Issue S5, 2021.
- Modi 2020** Modi S. et. al., *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer*, N Engl J Med. Author manuscript; PMC 31 August 2020.
- Tsurutani 2020** Tsurutani J. et. al., *Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors*, Cancer Discov. Author manuscript; PMC 21 July 2021.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2021** All Wales Medicines Strategy Group, *trastuzumab deruxtecan (Enhertu)*, 15.02.2021. <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/trastuzumab-deruxtecan-enhertu/> (dostęp:09.12.2021 r.)
- ESMO 2021** European Society for Medical Oncology. *ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer*, 19 October 2021. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext); (dostęp:07.12.2021 r.)
- HAS 2021 HTA** Haute Autorité de Santé, *Evaluer les technologies de Santé, Avis Economique, Enhertu (trastuzumab deruxtecan)*, 20 Juillet 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/enhertu_06072021_avis_economique.pdf (dostęp:09.12.2021 r.)
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence Avis Conditionnel, trastuzumab deruxtecan*, 16 Juin 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19098_ENHERTU_PIC_INS_AvisDef_CT19098.pdf (dostęp:09.12.2021 r.)
- HIS 2021** Healthcare Improvement Scotland Scottish Medicines Consortium, *trastuzumab deruxtecan (Enhertu)*, 2021. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-full-smc2388/> (dostęp:09.12.2021 r.)
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 1.2022* – November 24. 2021.
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. *Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies, Technology appraisal guidance [TA704]*, 26 May 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704> (dostęp:07.12.2021 r.)
- NICE 2021 HTA** National Institute for Health and Care Excellence, *Single Technology Appraisal, Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [ID2697], Committee Papers*, 20 April 2021 (dostęp:09.12.2021 r.)
- PTOK 2018** Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi*. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf; (dostęp:07.12.2021 r.)
- TLV 2021** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, *Hälsoekonomisk bedömning av Enhertu (Trastuzumab deruxtecan)*, 08.10.2021. https://www.tlv.se/download/18_3cd351b817c5992244e3fc95/1633944143904/bes211011_enhertu.pdf (dostęp:09.12.2021 r.)

Pozostałe publikacje

- AOTMiT-015/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr 015/2020, Warszawa, 19.02.2021 r.
- AOTMiT-OT.4331.40.2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.40.2018, Warszawa, 04 stycznia 2019 r.
- AOTMiT-WS.4331.2.2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r.
- ChPL Enhertu** Charakterystyka Produktu Leczniczego Enhertu. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 Styczeń 2021.
- EPAR 2021** European Medicines Agency, *CHMP assessment report Enhertu*, EMA/2446/2021, 10 December 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>
- Endo 2018** Endo Y., Shen Y., Youssef L. A., Mohan N., Wu W. J., *T-DM1-resistant cells gain high invasive activity via EGFR and integrin cooperated pathways*, mAbs 2018, 10:7, 1003-1017.
- GBD 2019** <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, (dostęp: 06.12.2021)

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 100)
Opinia AOTMiT 15_2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji à 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji à 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, Warszawa, 2017 r.</i>
Opinia AOTMiT 130_2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 130/2020 z dnia 12 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, Warszawa, 2020 r.</i>
ORP 390_2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9), Warszawa, 2017 r.</i>
ORP 265_2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2020 z dnia 12 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), Warszawa, 2020 r.</i>
Rek Prezesa AOTMiT 3_2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtansyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”, Warszawa, 2019 r.</i>
SRP 4_2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtansinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”, Warszawa, 2019 r.</i>
Wang 2018	Wang L., Wang Q., Gao M., Fu L., Li Y., Quan H., Lou L., <i>STAT3 activation confers trastuzumab-emtansine (T-DM1) resistance in HER2-positive breast cancer, Cancer Science 2018;109:3305–3315.</i>
Wojciechowska 2018	Wojciechowska U., Didkowska J. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku</i> , Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/publikacje/ (dostęp: 06.12.2021).
NCT03523572	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03523572?term=enherthu&draw=2&rank=1&view=record [dostęp: 16.12.2021 r.]
NCT04752059	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04752059?term=enherthu&draw=2&rank=2 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04539938	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938?term=enherthu&draw=2&rank=3 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT05097599	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599?term=enherthu&draw=2&rank=4 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04585958	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04585958?term=enherthu&draw=3&rank=11 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04294628	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04294628?term=enherthu&draw=3&rank=13 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04739761	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739761?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=3 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04494425	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=4 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04784715	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784715?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=6 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT05149014	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05149014?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=7 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT03529110	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=9 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04538742	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538742?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=10 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT03523585	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=3&rank=12 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT03734029	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=3&rank=13 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04556773	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556773?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=14 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04420598	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420598?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=15 (dostęp: 16.12.2021 r.)

NCT04042701	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042701?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=18 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT03368196	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03368196?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=20 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT03742102	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03742102?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=22 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04704661	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704661?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=23 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT03248492	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248492?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=4&rank=25 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT04639219	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04639219?term=trastuzumab+deruxtecan&cond=Breast+Cancer&draw=5&rank=26 (dostęp: 16.12.2021 r.)
NCT02564900	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02564900 (dostęp: 16.12.2021 r.)
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (dostęp: 28.01.2022)

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR dla leku Enhertu

Disease or condition

The claimed indication for trastuzumab deruxtecan is monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens.

Epidemiology

Breast cancer is the most commonly diagnosed female cancer worldwide (11.6% of all cancer sites) and the leading cause of cancer death in women (6.6% of all cancer deaths in 2018). Breast cancer is mainly a female disease with only 1% of cases occurring in males worldwide and it occurs more frequently in women over 40 years of age. According to GLOBOCAN 2018 data, 67% of patients with breast cancer are diagnosed between the ages of 45 years and 74 years, with 43% of patients diagnosed between the ages of 55 years and 74 years. In 2018, there were an estimated 1,410,831 women living with breast cancer in the EU-27 who were diagnosed in the last 5 years, corresponding to a 5-year prevalence rate of 623.6 per 100,000.

Biologic features

Approximately 20% of patients with breast cancer have HER2-positive tumours and HER2 positivity is associated with a more aggressive disease and a younger patient population. Although treatment with anti-HER2 targeted therapies has improved the disease outcomes, these are not curative in the locally advanced/metastatic setting and the disease invariably progresses.

Clinical presentation, diagnosis and prognosis

The diagnosis of breast cancer is based on clinical examination in combination with imaging and confirmed by pathological assessment. Disease stage should be assessed according to the AJCC TNM staging system. HER2 testing should be carried out according to the American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists (ASCO-CAP) guidelines (Cardoso et al., 2019). HER2 is defined as positive by IHC (3+) when more than 10% of the cells harbor a complete membrane staining, and by ISH if the number of HER2 gene copies is ≥ 6 , or the HER2/chromosome 17 (CEP17) ratio is ≥ 2 and HER2 copies ≥ 4 , or HER2/CEP17 < 2 and HER2 copies ≥ 6 (Wolff et al., 2018).

The signs of more advanced locoregional disease include axillary adenopathy (suggesting locoregional disease) or skin findings such as erythema, thickening, or dimpling of the overlying skin (peau d'orange), suggesting inflammatory breast cancer. Symptoms of metastatic breast cancer depend on the organs involved, with the most common sites of involvement being the bone (e.g., back or leg pain), liver (abdominal pain, nausea, jaundice), and lungs (e.g., shortness of breath or cough).

ER2-positive metastatic breast cancer remains an incurable disease. Although treatment with anti-HER2 therapies has improved the disease outcomes for patients with unresectable or metastatic breast cancer, the disease invariably progresses. Especially, the incidence of brain metastases, for which effective treatment options are limited, has increased such that brain metastases may develop in up to half of patients. The estimated median OS of metastatic breast cancer is about 3 years and the 5-year survival rate is only ~25% (Cardoso et al., 2018).

Management (przebieg wytycznych praktyki klinicznej)

Current Treatment Options for Patients with Unresectable or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer

Several anti-HER2 therapies have been approved in the EU for the treatment of HER2-positive breast cancer. The first approved anti-HER2 therapy was trastuzumab, and other HER2-targeting agents now approved include the HER2-targeting ADC trastuzumab emtansine (T-DM1) as monotherapy for patients previously received trastuzumab and a taxane separately or in combination; the tyrosine kinase inhibitor (TKI) neratinib as monotherapy in early-stage breast cancer; and the mAb pertuzumab and the TKI lapatinib in combination with other chemotherapeutic agents.

The current SoC for newly-diagnosed metastatic HER2-positive breast cancer in Europe, according to guidelines from the European Society for Medical Oncology (ESMO), is a combination of pertuzumab, trastuzumab, and taxane based on results from the CLEOPATRA study, followed by treatment with single-agent TDM1 as established by the EMILIA study. In the CLEOPATRA study, newly-diagnosed patients with HER2-positive metastatic breast cancer were randomized to receive trastuzumab plus docetaxel with or without the addition of pertuzumab as first-line therapy. The addition of pertuzumab improved the median PFS from 12.4 months to 18.5

months and the median overall survival (OS) from 40.8 months to 56.5 months. In the EMILIA study, TDM1 was compared to combined therapy with lapatinib plus capecitabine in patients, who had progressed after treatment with the trastuzumab plus taxane combination, which resulted in improved outcomes compared to treatment with lapatinib plus capecitabine, with an ORR of 43.6% (95%CI: 38.6, 48.6) in the TDM1 arm vs. 30.8% (95%CI: 26.3, 35.7) in the lapatinib plus capecitabine arm; a median PFS of 9.6 months vs. 6.4 months (HR 0.65 [95%CI: 0.55, 0.77]), respectively; and a median OS of 30.9 months vs. 25.1 months (HR 0.68 [95%CI: 0.55, 0.85]), respectively.

Treatment options for HER2-positive MBC after 2 or more anti-HER2 based regimens

It is agreed that there is no clearly defined SoC for patients with metastatic HER2-positive breast cancer after 2 or more anti-HER2-based regimens, which is the proposed setting for trastuzumab deruxtecan. Moreover, some of the approved regimens have moved to the setting of early breast cancer, such as TDM1 and pertuzumab.

Treatment options licensed in the European Union in this setting include lapatinib + capecitabine, trastuzumab + capecitabine, trastuzumab + lapatinib, or trastuzumab + other agents. The most recently published clinical studies in subjects with HER2-positive metastatic breast cancer who had received ≥ 2 prior lines of anti-HER2 therapy are the NALA, SOPHIA, and HER2CLIMB studies, which have sought to establish SoC regimens. The reference arms of these studies represent the most recent data for subjects receiving the current European SoC in the target population. In the NALA study, the reference therapy was lapatinib + capecitabine; in the SOPHIA study, the reference therapy was trastuzumab + chemotherapy; and in the HER2CLIMB study, the reference therapy was placebo + trastuzumab + capecitabine.

In Study U201, at the most recent data cut-off (DCO) of 08 Jun 2020 (the EMA DCO), the confirmed ORR by ICR was 61.4% (95%CI: 54.0, 68.5), with a duration of response (DoR) of 20.8 months (95%CI: 15.0, NE). The median progression-free survival (PFS) was 19.4 months (95%CI: 14.1, NE), and the median overall survival (OS) was 24.6 months (95%CI: 23.1, NE). Thus, trastuzumab deruxtecan offers clinically meaningful benefit compared with the current SOC. The median PFS for trastuzumab deruxtecan of 19.4 months is higher than the reported median PFS for the reference therapies used in the NALA, SOPHIA or HER2CLIMB studies (≤ 5.6 months); indeed, the lower bound of the trastuzumab deruxtecan 95%CI for the PFS of 14.1 months is higher than the reported upper bound for PFS from the reference arms of the NALA, SOPHIA, and HER2CLIMB studies (which were all below ≤ 7.1 months). Hence, trastuzumab deruxtecan is considered to offer clinically meaningful benefit compared with the investigational therapies used in the NALA, SOPHIA, and HER2CLIMB studies, where the median PFS was ≤ 7.8 months, and the upper bound of the 95%CI was 9.6 months.

Unmet Medical Need in the Proposed Indication

Metastatic HER2-positive breast cancer remains an incurable disease. Although treatment with anti-HER2-based regimens has improved the disease outcomes for patients with unresectable locally-advanced or metastatic HER2-positive breast cancer, the disease invariably progresses. Efficacy outcomes from current treatments approved in the EU for previously treated patients with HER2- positive metastatic breast cancer summarized by the Applicant show that the ORRs for available treatments range from 16-26.7% and a duration of response of approximately 6 months and PFS in the range between 4.9-5.6 months for licensed therapies. The lack of clearly preferential and effective treatment options after 2 or more prior anti-HER2-based regimens for HER2-positive metastatic breast cancer, as reflected by the absence of guideline-specific recommendations and low reported ORRs, highlights the remaining unmet medical need for these patients and the continued need for new HER2-targeted agents in this particular setting.

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	1
#2	(Enhertu[Title/Abstract]) OR ("trastuzumab deruxtecana"[Title/Abstract])	133
#1	(((((Cost*) OR (Economic*) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))	1 502 795

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Enhertu w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	29
#2	(Enhertu[Title/Abstract]) OR ("trastuzumab deruxtecana"[Title/Abstract])	146
#1	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 398 359

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Enhertu w bazie Embase

Search number	Query	Results
#14	limit 13 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	32
#13	9 AND 12	89
#12	10 OR 11	253
#11	"trastuzumab deruxtecana".ab,ti.	246
#10	Enhertu.ab,ti.	11
#9	limit 8 to "humans only (removes records about animals)"	1542570
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	1721567
#7	"trial".ti.	331188
#6	"randomly".ab,ti.	481340
#5	exp "clinical trial (topic)"/	378368
#4	"placebo".ab,ti.	314309
#3	"randomized".ab,ti.	836961
#2	"controlled clinical trial".pt.	0
#1	"randomized controlled trial".pt.	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

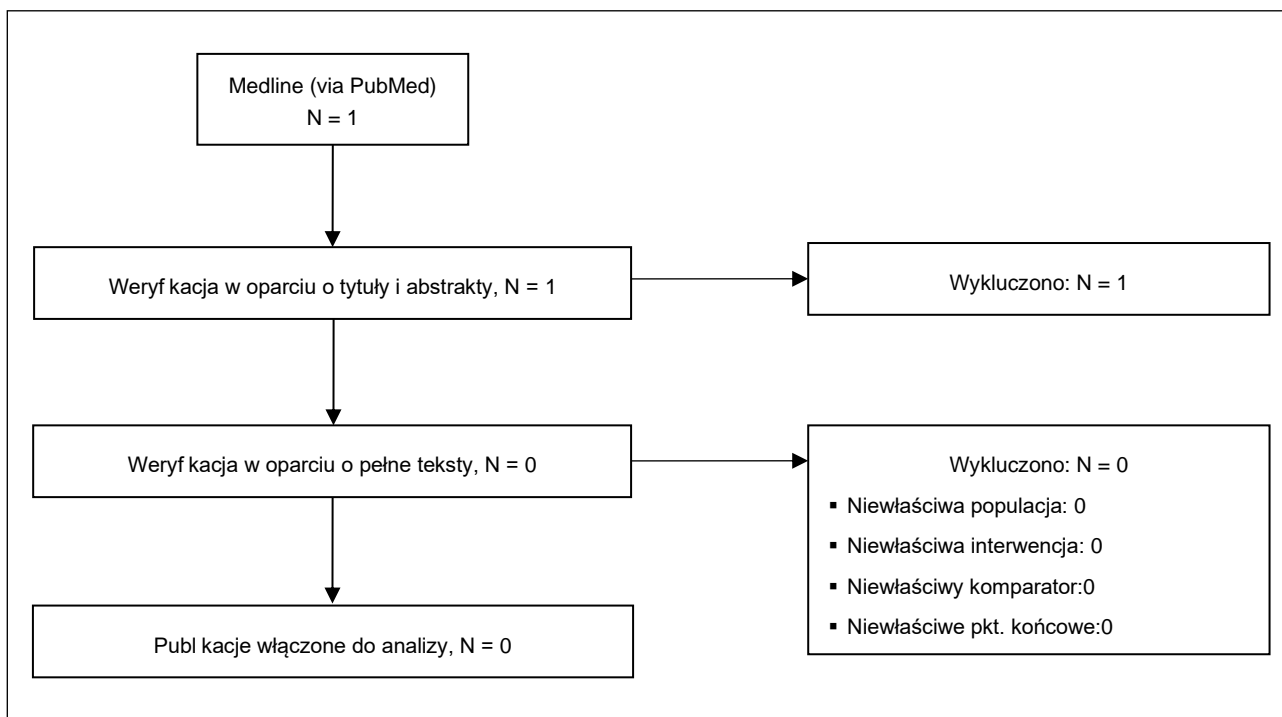
Tabela 35. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Enhertu w bazie Cochrane Library

Search number	Query	Results
#15	#11 AND #14	52
#14	#12 OR #13	67
#13	("trastuzumab deruxtecana"):ti,ab,kw	67
#12	(Enhertu):ti,ab,kw	1
#11	#8 NOT #9 NOT #10	775598
#10	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	632199
#9	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	632257
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1406458
#7	("trial"):ti	379397
#6	("randomly"):ti,ab,kw	1062697
#5	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees	48582
#4	("placebo"):ti,ab,kw	339095
#3	("randomized"):ti,ab,kw	1130747

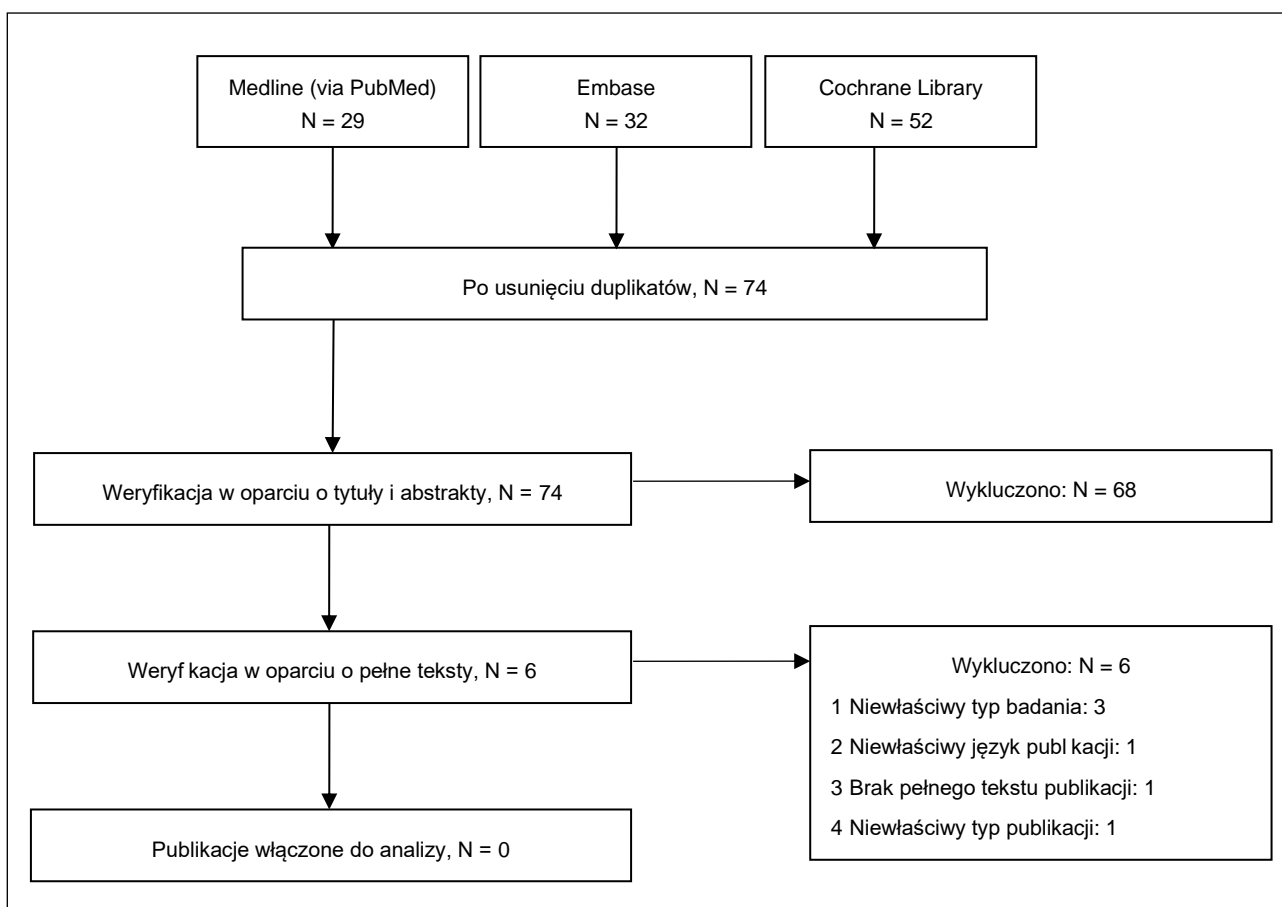
Search number	Query	Results
#2	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	91336
#1	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw	535874

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Enheru