



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Enhertu (trastuzumab derukstekan)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.52.2022

Data ukończenia: 15.12.2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BICR</b>	Zaślepiąca, niezależna ocena centralnej komisji (ang. Blinded Independent Central Review)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>CHEM</b>	Chemioterapia
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DCR</b>	Wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DFS</b>	Czas przeżycia wolnego od choroby (ang. disease free survival)
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>ECOG</b>	Skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group performance status)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HER2</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>ILD</b>	Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease)

<b>IQR</b>	Przedział kwartylowy (ang. interquartile range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAP+KAP</b>	Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)
<b>LY</b>	Lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n/o</b>	Nieemożliwe do oszacowania
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMA</b>	Metaanaliza sieciowa
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>Q3W</b>	Co trzy tygodnie
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)



<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>T-DM1</b>	Trastuzumab emtanzyny
<b>T-DXd</b>	Trastuzumab derukstekan
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TTD</b>	Czas do przerwania leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation)
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby (ang. time to progression)
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47

4.3.	Komentarz Agencji .....	49
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	63
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	69
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	70
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	71
5.4.	Komentarz Agencji .....	71
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>73</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	73
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	80
6.4.	Komentarz Agencji .....	80
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>82</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>83</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>92</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>96</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>99</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 4.10.2022  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.406.2022.18.PTO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Enhertu (trastuzumab derukstekan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, kod GTIN: 04260161043629
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Niemcy

---

Wnioskodawca

AstraZeneca AB  
Södertälje S151 85  
Szwecja

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 4.10.2022, znak PLR.4500.406.2022.18.PTO (data wpływu do AOTMiT 4.10.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enhertu (trastuzumab derukstekan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, kod GTIN: 04260161043629

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.10.2022 r., znak OT.4231.52.2022.KO.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.11.2022 r.

Ponadto, w zleceniu MZ przekazano jednocześnie zlecenie dotyczące zbadania zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.9 – „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w związku z czym przygotowano odrębne opracowanie w powyższej sprawie (nr OT.4220.34.2022).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022;
- Analiza ekonomiczna dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia minimalnych wymagań.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 04260161043629
Kod ATC	L01FD04 – Leki przeciwnowotworowe, inhibitory HER2 (receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2)
Substancja czynna	Trastuzumab derukstekan
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
Dawkowanie	<p>Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek <math>\geq 2,0</math> według hybrydyzacji in situ (in situ hybridization, ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Premedykacja</u></p> <p>Enhertu ma działanie wymiotne, co obejmuje opóźnione nudności i (lub) wymioty. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Enhertu pacjentom należy w premedykacji podać w schemacie skojarzonym dwa lub trzy produkty lecznicze (np. deksametazon z antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub> i (lub) antagonistą receptora NK1 oraz inne produkty lecznicze zgodnie ze wskazaniem), żeby zapobiec nudnościom i wymiotom indukowanym chemioterapią.</p>
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy Enhertu, trastuzumab derukstekan, jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Przeciwciało jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu, inhibitora topoizomerazy 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 kompleks 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 przeciwciało, i która ma taką samą sekwencję aminokwasów jak trastuzumab, również wiąże się z receptorem FcγRIIIa i dopełniaczem C1q. Przeciwciało pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2. Ponadto przeciwciało hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2.</p>

Zródło: ChPL Enhertu

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18.01.2021 r. (EU/1/20/1508/001), EMA
--------------------------------------	---------------------------------------



<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs).

Źródło: ChPL Enhertu

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2022 roku, lek 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, podlegał ocenie Agencji w ramach ustawy o Funduszu Medycznym (Dz. U. z 2020 r., poz. 1875 z późn. zm.) jako technologia o wysokiej innowacyjności (raport nr 7/2022).

Wnioskowana technologia została uwzględniona w opublikowanym przez AOTMiT Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r.

Szczegóły Opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Opinie, Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r.	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady (...): w trzeciej kolejności (kategoria B) (...):</p> <p>3. Enhertu (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu: HER2-dodatni raki piersi, nieoperacyjny lub przerzutowy, monoterapia dorosłych pacjentów, którzy otrzymali dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce.</li> <li>• Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu.</li> <li>• Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu.</li> <li>• Istotność najważniejszego punktu końcowego.</li> <li>• Jakość dostępnych dowodów naukowych.</li> </ul> <p>Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych. Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r.</p> <p>Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy

Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[Redacted]	[Redacted]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]


### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie ChPL, Enhertu (trastuzumab derukstekan) w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Wnioskowane wskazanie refundacyjne, określone zapisami proponowanego programu lekowego, obejmuje leczenie przerzutowego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia anty-HER2.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym wnioskowanego leku.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Enhertu będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD- 10 C50)”, o odpowiednio zmienionych zapisach.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

#### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają finansowanie leku Enhertu w ramach nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Jak wskazuje wnioskodawca, na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Enhertu nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

#### Proponowana cena

Zaproponowana cena zbytu leku Enhertu wynosi [redacted] zł.

## 3.2. Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) 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). Wczesny rak piersi (ang. *Early Breast Cancer*, EBC) jest zawarty w obrębie piersi albo rozprzestrzenia się tylko do węzłów chłonnych w okolicy pach (*Interna Szczeklika 2018*).

#### Rokowanie

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% (*Interna Szczeklika*). 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 okołoguzowych 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–.

Źródło: AWA Kadcyła, nr WS.4331.2.2020

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2014-2021 odnotowano 178 294, 187 522, 194 552, 200 971, 206 931, 216 372, 209 249 oraz 214 712 pacjentów  $\geq 18$  r.ż. z rakiem piersi (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C50. W ramach programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w latach 2017-2021 leczono odpowiednio: 6 883, 7 341, 8 077, 10 216 oraz 12 021. Dane za pierwszą połowę roku 2022 nie są jeszcze dostępne.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10 w roku:	Liczba pacjentów $\geq 18$ r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C50	Liczba pacjentów $\geq 18$ r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego B.9*
2014	178 294	-
2015	187 522	-
2016	194 552	-
2017	200 971	6 883
2018	206 931	7 341
2019	216 372	8 077
2020	209 249	10 216
2021	214 712	12 021

\* dane pochodzą ze strony statystyki.nfz.gov.pl

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów stosujących lapatynib wyniosła w latach 2014-2021 odpowiednio 561, 617, 653, 697, 710, 698, 564 oraz 462 pacjentów. Trastuzumab emtanzyny jest dostępny w ramach programu lekowego od roku 2020. W latach 2020-2021 był stosowany odpowiednio u 646 i 773 pacjentów.

Tabela 7. Liczebność pacjentów stosujących określone leczenie wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10 w roku:	Trastuzumab emtanzyny	Lapatynib
2014	-	561
2015	-	617
2016	-	653
2017	-	697
2018	-	710
2019	-	698
2020	646	564
2021	773	462

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg eksperta klinicznego

Wskazanie	Dr n med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
HER2+ rak piersi, nieoperacyjny/przerzutowy u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2	Ok. 2000-2500	Ok. 1200-1300 (suma 2+3+4 linia)	Ok. 50% (600-700 chorych)
HER2+ rak piersi, nieoperacyjny/przerzutowy u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jeden schemat leczenia – II linia	Ok. 1000-1200	Ok. 600-650	Ok. 50% (300-350 pacjentek)



Wskazanie	Dr n med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
HER2+ rak piersi, nieoperacyjny/przerzutowy – III linia	Ok. 800-850	Ok. 400	Ok. 50% (150-200 pacjentek)
HER2+ rak piersi, nieoperacyjny/przerzutowy – IV linia	Ok. 350-400	Ok. 150	Ok. 80-90% (150-200 pacjentek)

Źródło: obliczenia własne eksperta

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polska Unia Onkologii (PUO): <http://www.puo.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>;
- British Society for Haematology (BSH): <https://b-s-h.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.11.2022 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: breast cancer guidelines, rak piersi. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2019-2022, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

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 opcją alternatywną stanowi trastuzumab emtanzyny (T-DM1). U wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu w drugiej linii leczenia mogą być stosowane tukatynib-kapecytabina-trastuzumab lub trastuzumab derukstekan. Tukatynib-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 2022 wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekan jest preferowaną terapią w drugiej linii. Może być również stosowany jako opcja dla terapii trzeciej linii i kolejnych, jednak optymalna kolejność dla terapii w tych rzutach nie jest ustalona.

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

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2022 wersja 4.2022 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne leczenia choroby nawrotowej, nieresekcyjnej (miejscowej lub regionalnej) bądź w stadium IV (choroba przerzutowa) – rak HER2-dodatni:</u></p> <p><b>Druga linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>trastuzumab derukstekan</u><sup>a, b, c</sup> – preferowana druga linia leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie [1];</li> <li>• trastuzumab emtanzyna<sup>a</sup> – opcja leczenia drugiego rzutu przy progresji po taksanie i trastuzumabie w przypadkach, gdy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny [2A].</li> </ul> <p><b>Trzecia i kolejne linie leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opcję terapeutyczną stanowią leki rekomendowane w drugiej linii (tj. <u>trastuzumab derukstekan</u> i trastuzumab emtanzyna);</li> <li>• tukatynib + trastuzumab + kapecytabina<sup>d, e</sup> [1];</li> <li>• trastuzumab + docetaksel lub winorelbina<sup>d, f</sup> [2A];</li> <li>• trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna<sup>d, f</sup> [2A];</li> <li>• kapecytabina + trastuzumab lub lapatin b<sup>d, f</sup> [2A];</li> <li>• trastuzumab + lapatyn b (bez leczenia cytotoksycznego)<sup>d, f</sup> [2A];</li> <li>• trastuzumab + inne leki<sup>d, f, g, h</sup> [2A];</li> <li>• neratynib + kapecytabina<sup>f</sup> [2A];</li> <li>• margetuksymab + chemioterapia<sup>f</sup> (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina) [2A].</li> </ul> <p>Optymalna kolejność terapii nie jest ustalona.</p> <p><sup>a</sup> 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.</p> <p><sup>b</sup> U chorych z gwałtowną progresją w ciągu 6 miesięcy od zastosowania terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej (w ciągu 12 miesięcy w przypadku zastosowania schematów zawierających pertuzumab) można rozważyć zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w pierwszej linii leczenia.</p> <p><sup>c</sup> Stosowanie trastuzumabu derukstekanu jest przeciwwskazane u chorych z zapaleniem płuc i śródmiąższową chorobą płuc.</p> <p><sup>d</sup> Biopodobny lek zatwierdzony przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem trastuzumabu.</p> <p><sup>e</sup> Tukatynib + trastuzumab + kapecytabina preferowane u chorych z progresją ogólnoustrojową i OUN w trzeciej linii leczenia i później; mogą być podawane w drugiej linii.</p> <p><sup>f</sup> Wielokrotne linie jednoczesnej chemioterapii z leczeniem anti-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 któregośkolwiek z tych schematów u chorych leczonych wcześniej chemioterapią opartą na pertuzumabie, ado-trastuzumabie emtanzynie, fam-trastuzumabie deruxtekan-nxki lub schematach trastuzumab/kapecytabina/tukatyn b. W związku z tym nie jest znana optymalna sekwencja i rzeczywista korzyść z terapii.</p> <p><sup>g</sup> Trastuzumab podawany w skojarzeniu z antracykliną jest związany ze znaczną kardiotoxycynością. Należy unikać jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami.</p> <p><sup>h</sup> 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><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2021</b> (Europa)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Rak piersi HER2-dodatni, przerzutowy:</u></p> <p><b>Druga linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>trastuzumab derukstekan</u> – preferowana druga linia leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie [I, A].</li> <li>• trastuzumab emtanzyna – opcja leczenia drugiego rzutu przy progresji po taksanie i trastuzumabie w przypadkach, gdy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny [I, A]</li> <li>• tukatynib-kapecytabina-trastuzumab lub <u>trastuzumab derukstekan</u> mogą być stosowane w leczeniu drugiego rzutu u wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu [II, A].</li> </ul> <p><b>Trzecia i kolejne linie leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tukatynib-kapecytabina-trastuzumab [I, A], <u>trastuzumab derukstekan</u> [III, A], trastuzumab emtanzyna [I, A] wydają się stanowić najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.</li> <li>• W kolejnych liniach leczenia lapatynib jest opcją terapii popartą dowodami, którą należy stosować najlepiej w skojarzeniach (np. z kapecytabiną, trastuzumabem lub ET) [I, C].</li> <li>• Neratyn b [I, C] oraz margetuksymab [I, B] można ostrożnie rozważyć w scenariuszu późnej fazy. Chociaż nie ma danych porównawczych, najbardziej odpowiednim może być zastosowanie u pacjentów, którzy wyczerпали wszystkie standardowe opcje leczenia [V, C]. Jednak w HER2-dodatnim MBC, nie ma dowodów na sekwencjonowanie TKI po TKI (z ang. tyrosine kinase inhibitor, inh bitor kinazy tyrozynowej).</li> <li>• 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].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.</i></p> <p><i>E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p>
<p><b>PTOK 2020</b> (Polska)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rak piersi HER2-dodatni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie anty-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A).</li> <li>• W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A).</li> <li>• W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B).</li> <li>• W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym – emtanzyną (T-DM1) (I, A).</li> <li>• W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B).</li> <li>• Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B).</li> <li>• W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A).</li> <li>• U chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu CHT stosowanej w skojarzeniu z anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 z HT (III, B).</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań RCT lub metaanalizy badań RCT;</i></p> <p><i>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</i></p> <p><i>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</i></p> <p><i>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i></p> <p><i>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i></p> <p><i>C – wskazania określane indywidualnie.</i></p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjenckiej. Otrzymano dwie odpowiedzi (1 odpowiedź eksperta i 1 organizacji reprezentującej pacjentów), które przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Trastuzumab emtanzyna*</i> <i>Lapatynib z kapecytabiną**</i> <i>Trastuzumab derukstekan^</i> <i>Tukatynib^^</i>
Technologia najtańsza	<i>Lapatynib z kapecytabiną</i>
Technologia najskuteczniejsza	<i>Trastuzumab derukstekan</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Brak możliwości stosowania trastuzumabu-derukstekanu w 2L mBC.</i> <i>Brak możliwości leczenia pacjentek w dobrym stanie ogólnym kolejnymi liniami terapii anti-Her2.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Wprowadzenie nowej opcji terapii stosowanej już od 2L mBC pozwoli na poprawę możliwości terapeutycznych dużej grupy PacjenteK oraz poprawi skuteczność leczenia kolejnych linii.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Stosowanie ocenianej technologii będzie wiązało się z typowymi skutkami ubocznymi opisywanymi w ChPL.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Uważam, że możliwości nadużycia byłyby znacząco ograniczone przez kryteria włączenia do leczenia zgodnie z programem NFZ.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>W porównaniu do trastuzumabu-emtanzyny stosowanie trastuzumabu-derukstekanu pozwala na osiągnięcie korzyści w postaci obiektywnej odpowiedzi we wszystkich grupach w tym u PacjenteK z przerzutami do mózgu oraz w grupie PacjenteK, która przeżyła wiele linii leczenia (&gt;=3L).</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Grupa PacjenteK ze śródmiąższową chorobą płuc nie była kwalifikowana do badania klinicznego w związku z czym korzyść w tej populacji nie została określona/jest niepewna.</i>
Czy trastuzumab (produkt Herceptin) w monoterapii może być stosowany we wnioskowanej populacji? Czy stosowany jest raczej w terapii skojarzonej? Jeśli jest stosowany w terapii skojarzonej to czy jest to terapia refundowana?	<i>We wnioskowanej populacji (HER2+ rak piersi, nieoperacyjny/przerzutowy u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2) trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią nie ma zastosowania z uwagi na brak badań klinicznych (EBM) oraz fakt wykorzystania tego schematu na wcześniejszych etapach leczenia zgodnie z międzynarodowymi standardami leczenia HER2 dodatniego raka piersi (ESMO, ASCO, NCCN). Reindukcja trastuzumabu tj. jego ponowne zastosowanie w chorobie zaawansowanej może mieć miejsce, gdy chora kwalifikuje się do dalszego leczenia a zostały wyczerpane inne, refundowane opcje anti HER2 tj. &gt;4 linii leczenia.</i>
Jakie schematy chemioterapii są najczęściej stosowane w analizowanej populacji?	<i>W leczeniu chorych z HER2+ rakiem piersi, nieoperacyjnym/przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2-samodzielna chemioterapia nie jest opcją leczenia. Chemioterapia jest składową tych schematów, nigdy nie jest stosowana samodzielnie i jest zdefiniowana w programie lekowym np.: kapecytabina w skojarzeniu z lapatynibem.</i>
Inne uwagi	-

\* Częstsze stosowanie w leczeniu adjuwantowym przy braku pCR. Tegoroczne wytyczne ASCO rekomendują stosowanie trastuzumabu derukstekanu w 2L mBC. Aktualnie w 2L mBC dostępne są zgodnie z programem lekowym trastuzumab-emtanzyna oraz kapecytabina z lapatynibem.

\*\* Stosowanie w 2L mBC trastuzumabu-derukstekan, w 3L mBC trastuzumab-emtanzyna powoduje, że ta opcja terapeutyczna mogłaby być stosowana w 4L mBC podczas gdy program lekowy pozwala na stosowanie w 2L i 3L mBC.

^ Tegoroczne wytyczne ASCO rekomendują stosowanie trastuzumabu derukstekanu w 2L mBC. Aktualnie w 2L mBC dostępne są zgodnie z programem lekowym trastuzumab-emtanzyna oraz kapecytabina z lapatynibem.

^^ Zgodnie z rejestracją EMA lek możliwy do stosowania od 3L mBC w skojarzeniu w kapecytabiną oraz trastuzumabem. Aktualnie brak możliwości tego skojarzenia według programu lekowego.



Tabela 11. Stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów

Organizacja		Federacja Stowarzyszeń „Amazonki”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.		<i>Rak piersi to choroba, która dotyka coraz więcej kobiet, możliwość leczenia na różnych etapach tej choroby oraz możliwość dostosowania terapii do danego podtypu raka piersi daje tym kobietom szansę na dłuższe i lepsze życie.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		<i>Obecnie dostępne opcje leczenia nie zabezpieczają w pełni wszystkich kobiet z zaawansowanym rakiem piersi mamy tu na myśli przypadki, które nie są objęte programem leczniczym a z wyników badań klinicznych wynika, że odniosłyby korzyść.</i>
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza.		<i>Zaawansowany rak piersi to trudna ścieżka terapeutyczna dla chorych kobiet, postęp medycyny daje im jednak szansę na pozostanie dłużej na arenie życia zawodowego, społecznego i przede wszystkim rodzinnego. Nowe terapie powodują, iż rak piersi staje się z choroby śmiertelnej, chorobą przewlekłą. Każda nowa opcja terapeutyczna daje nowe szanse kobietom chorym na raka piersi.</i>
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:	a. powinna być finansowana ze środków publicznych:	<i>Ponieważ obecnie dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu zaawansowanego raka piersi nie zabezpieczają wszystkich chorych i nie zapewniają im dłuższego życia.</i>
	b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych:	-
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania kliniczne, prace przeglądowe, inne), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, we wskazaniu podanym na początku formularza?		<i>Na bieżąco śledzimy doniesienia na temat nowych terapii w leczeniu raka piersi, w tym nowe doniesienia na temat terapii trastuzumabem derukstekanem. Będąc w kontakcie z najlepszymi onkologami w Polsce oraz śledząc doniesienia naukowe, wiemy, że terapia trastuzumabem derukstekanu w zaawansowanym raku piersi HER2+ jest, zgodnie z badaniami klinicznymi (Destiny Breast-03), 3 razy skuteczniejsza niż obecnie stosowany trastuzumab emtanzyna. Dodatkowo, terapia ta okazała się skuteczna u niemal wszystkich stosujących ją pacjentek (informacje z tego samego badania). Część z naszych podopiecznych ma możliwość ją stosować i potwierdza jej skuteczność. Więcej danych na temat terapii poznamy zapewne niedługo, podczas Międzynarodowego Sympozjum nt. Raka Piersi w San Antonio, które odbędzie się na początku grudnia i na które bardzo czekamy. Warto też wspomnieć o wytycznych klinicznych (ESMO 2021 czy NCCN 2022), które również są dowodami na skuteczność omawianej terapii. Wytyczne te wskazują terapię trastuzumabem derukstekanem, jako jedyną preferowaną opcję terapeutyczną w 2. linii leczenia HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi, bądź w dalszych liniach, jeśli nie został wykorzystany w drugiej. Nasze polskie grono ekspertów, członkowie zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, uznali z kolei omawianą terapię za najpilniejszą do refundacji w 2022 r. (lista Top10Onko 2022).</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022.111), obecnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu, ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”:

- Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:
  - Leczenie przerzutowego raka piersi **pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem** (I linia leczenia przerzutowego raka piersi);
  - Leczenie przerzutowego raka piersi **trastuzumabem** (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi);
  - Leczenie przerzutowego raka piersi **trastuzumabem emtanzyną** (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi);
  - Leczenie przerzutowego raka piersi **lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną** (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi).

W ramach chemioterapii dostępne dla pacjenta bezpłatnie: capecytabinum, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum

pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, fulvestrantum, gemcitabinum, ifosfamidum, methotrexatum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vincristinum, vinorelbium.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy				Ocena wyboru wg analityków Agencji
- lapatynib + kapecytabina; - trastuzumab emtanzyny; - chemioterapia (np. winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina)	W uzasadnieniu wnioskodawca przywołał najnowsze wytyczne praktyki klinicznej dotyczące II i kolejnych linii leczenia w przerzutowym HER2-dodatnim raku piersi oraz wskazał rekomendowane opcje terapeutyczne obecnie refundowane w Polsce. Następnie, biorąc pod uwagę aktualne zapisy Programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” wskazał trastuzumab emtanzyny oraz skojarzenie lapatynibu i kapecytabiny jako technologie alternatywne dla trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo uwzględniono terapie finansowane w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50). Proponowane przez wnioskodawcę umiejscowienie leku Enhertu oznaczono kolorem zielonym w poniższej tabeli: <b>Tabela 13. Schematy leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi w Polsce (źródło: APD wnioskodawcy)</b>				Wybór komparatora uznano za prawidłowy.
	<b>Populacja</b>				
	Linia terapii	Populacja chorych przerzutowych	Populacja chorych po leczeniu operacyjnym*	Populacja chorych po leczeniu operacyjnym, po nawrocie >12 mies.*	
	I linia	Trastuzumab+Pertuzumab+ Docetaksel lub Trastuzumab+/- Chemioterapia+/- Hormonoterapia	Trastuzumab emtanzyna lub lapatyn b + kapecytabina	Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaksel	
	II linia	Trastuzumab emtanzyna lub lapatyn b + kapecytabina	Lapatynib + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna <sup>^</sup>	Trastuzumab emtanzyna lub lapatynib + kapecytabina	
	III linia	Lapatynib + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna <sup>^</sup>	Chemioterapia	Lapatyn b + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna <sup>^</sup>	
IV linia	Chemioterapia	-	Chemioterapia		
*w Programie lekowym B.9 finansowany jest w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) trastuzumab (w skojarzeniu z chemioterapią) lub trastuzumab z pertuzumabem (w skojarzeniu z chemioterapią). W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) finansowany jest trastuzumab (w skojarzeniu z chemioterapią) oraz trastuzumab emtanzyna <sup>^</sup> w zależności od terapii wybranej w poprzedniej linii leczenia					

W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 28.10.2022 r. (znak OT.4231.52.2022.KO.3) Agencja wskazała na zasadność przedstawienia argumentacji dla braku uwzględnienia w analizach trastuzumabu w monoterapii lub terapii skojarzonej, który również podlega refundacji w ramach Programu lekowego B.9.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wskazał, iż zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego *trastuzumab derukstekan może być stosowany u chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię anty-HER2. Natomiast trastuzumab podlega refundacji w ramach Programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” w 2. lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, u chorych wcześniej nie otrzymujących terapii anty-HER2. W związku z tym trastuzumab stosowany jest w ścieżce terapeutycznej zawsze przed potencjalnym zastosowaniem terapii T-DXd, co wyklucza go całkowicie z roli komparatora.*

Dodatkowo, Agencja zwróciła się z prośbą o wyjaśnienie dotyczące uwzględnienia w ramach porównania T-DXd z chemioterapią wyłącznie wyników dla kapecytabiny i winorelbiny, pomijając inne schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, które zostały przyjęte jako komparatory w APD (np. paklitaksel, karboplatyna).

*W odpowiedzi wskazano, iż (...) aktualnie praktyka kliniczna leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi w Polsce kształtowana jest zapisami programu lekowego B.9. W programie tym stosowane są celowane terapie pozwalające na leczenie tej choroby zgodnie z międzynarodowymi standardami. Klasyczna chemioterapia nie stanowi już terapii stosowanej z wyboru. Może być ona wykorzystana na ostatnich liniach leczenia, po wyczerpaniu wszystkich możliwości terapeutycznych w ramach programu lekowego B.9. Co więcej, w wytycznych klinicznych chemioterapia nie jest wskazywana jako rekomendowana opcja terapeutyczna. Nie różnicuje się również skuteczności różnych chemioterapeutyków stosowanych na ostatnich liniach leczenia, gdyż zasadniczo pełnią one rolę terapii paliatywnej. Ze względów formalnych musiała ona jednak zostać uwzględniona jako komparator w raporcie HTA, pomimo, że jej rola w praktyce klinicznej leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi jest marginalna. Mając na uwadze powyższe, porównanie z przynajmniej jednym*

*z chemioterapeutyków wyczerpuje potrzebę porównania z chemioterapią jako strategią terapeutyczną. Należy również zwrócić uwagę, że kapecytybina i winorelbina zostały wskazane jako właściwe komparatory w rekomendacji NICE z 2021 roku dla T-DXd. Oprócz tych dwóch leków uwzględniono jeszcze erybulinę, jednak w Polsce nie jest ona finansowana ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.*

*Powyższa argumentacja znalazła potwierdzenie w otrzymanej opinii eksperckiej. Dr Joanna Streb wskazała, iż trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią nie ma zastosowania z uwagi na brak badań klinicznych (EBM) oraz fakt wykorzystania tego schematu na wcześniejszych etapach leczenia zgodnie z międzynarodowymi standardami leczenia HER2 dodatniego raka piersi (ESMO, ASCO, NCCN). Reindukcja trastuzumabu tj. jego ponowne zastosowanie w chorobie zaawansowanej może mieć miejsce, gdy chora kwalifikuje się do dalszego leczenia a zostały wyczerpane inne, refundowane opcje anty HER2 tj. >4 linii leczenia.*

*Ponadto, w zakresie stosowania chemioterapii dr Joanna Streb zaznaczyła, iż w leczeniu chorych z HER2+ rakiem piersi, nieoperacyjnym/przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2- samodzielna chemioterapia nie jest opcją leczenia. Chemioterapia jest składową tych schematów, nigdy nie jest stosowana samodzielnie i jest zdefiniowana w programie lekowym np.: kapecytabina w skojarzeniu z lapatynibem.*

Biorąc pod uwagę powyższe wyjaśnienia, uznano wybór komparatora jako prawidłowy.



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Enhertu (T-DXd, trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z HER2+ nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi. Z uwagi na wnioskowaną refundację w istniejącym programie lekowym B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, ocenę przeprowadzono w porównaniu z substancjami czynnymi finansowanymi ww. programie. Za komparatory dla T-DXd we wnioskowanym wskazaniu przyjęto trastuzumab emtanzyny oraz skojarzenie lapatynibu i kapecytabiny. Dodatkowo uwzględniono terapie z katalogu chemioterapii stosowane w leczeniu raka piersi (np. winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina).

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie</b>			
Populacja	Dorośli z przerzutowym HER2- dodatnim rakiem piersi (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi HER-2 dodatniego). Populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego*.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.	
Interwencja	Trastuzumab derukstekan, w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Niezgodna z założonymi kryteriami włączenia	-
Komparatory**	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lapatyn b + kapecytabina;</li> <li>• trastuzumab emtanzyna;</li> <li>• chemioterapia (np. winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina).</li> </ul> Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi ChPL. <i>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów uwzględniane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</i>	Niezgodny z założonymi w kryteriach włączenia.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	-
Typ badań^	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy niesystematyczne;</li> <li>• Opisy przypadków;</li> <li>• Opracowania pogładowe;</li> <li>• Badania niezgodne z założonymi kryteriami włączenia.</li> </ul>	-



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>analizowanej interwencji (nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</li> </ul>		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne;<sup>^^</sup></li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje niezgodne z założonymi kryteriami włączenia;</li> <li>• Publikacje w językach innych niż polski i angielski.</li> </ul>	

\*W pierwszej kolejności włączano badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszczono uwzględnienie badań dotyczących szerszej populacji.

\*\*Kryterium komparatora nie dotyczy wyszukiwania opracowań wtórnych.

<sup>^</sup>W ramach podetapów przeglądu, wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie na stronie EMA, celem zidentyfikowania publikacji zawierających dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa z badań pierwotnych włączonych do analizy (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji). Przeszukano też bazy dodatkowe pod kątem uzupełniającej analizy profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (szczegóły w rozdz. 4.1.2).

<sup>^^</sup>Abstrakty konferencyjne włączano tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych w pierwszym etapie dokonano przeszukania medycznych baz danych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library (data wyszukiwania: 17.11.2022 r.).

W kolejnych podetapach, celem odnalezienia publikacji zawierających dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa z badań pierwotnych włączonych do analizy, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronie EMA. Ponadto, w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa udostępnianych na stronach internetowych URPLWMI PB, EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Wnioskodawca sprawdził również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych publikacjach.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy w zakresie ocenianej interwencji zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania dla ocenianej interwencji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.11.2022 r. W ich wyniku nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Jednocześnie, w wyniku wyszukiwania niesystematycznego przeprowadzonego przez analityków po wyszukiwaniu weryfikacyjnym, odnaleziono publikację Hurvitz 2022 (data publikacji 7.12.2022 r.), w której raportowano wyniki badania DESTINY-Breast03 zaktualizowane dla dłuższego okresu obserwacji.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono również aktualizację przeglądów wykonanych

W opinii analityków, wykorzystane strategie zapewniły wystarczającą czułość wyszukiwania.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Porównanie bezpośrednie

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją III fazy, DESTINY-Breast03, porównujące T-DXd z T-DM1 w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem i taksanami (publikacja pełnotekstowa Cortés 2022, data odcięcia danych: 21.05.2021 r). Dodatkowo uwzględniono dane przedstawione w raporcie EMA 2022 oraz materiałach konferencyjnych: Cortés 2021, Hurvitz 2021.

Ponadto, w ramach dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (rozdz.4.2.2.1) analitycy Agencji przedstawili wyniki badania DESTINY-Breast03 dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 25.07.2022 r.) raportowane w publikacji Hurvitz 2022.

Do analizy wnioskodawcy włączono również eksperymentalne, jednoramienne, otwarte badanie II fazy DESTINY-Breast01 (publikacja Modi 2020). Uzupełniająco wykorzystano dane do badania DESTINY-Breast01 opisane w raporcie EMA 2020, dane przedstawione w abstraktach konferencyjnych Jerusalem 2020, Jerusalem 2021, Modi 2020a oraz posterze Saura 2021.

Ponadto do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych, publikacje: Adams 2021, Bartsch 2020, Hackshaw 2020, Indini 2021, Nguyen 2021.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania DESTINY-Breast03, stanowiącego podstawowe źródło danych o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania trastuzumabu derukstekan w porównaniu z trastuzumabem emtanzyny.

Szczegółowy opis badania znajduje się w rozdziale 18.5.1 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>trastuzumab derukstekan vs trastuzumab emtanzyny</b>			
<b>DESTINY-Breast03</b> (Cortés 2022, Hurvitz 2022, GVD dla Enhertu*, EMA 2022, materiały konferencyjne: Cortés 2021, Hurvitz 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Daiichi Sankyo, AstraZeneca	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, międzynarodowe (169 ośrodków badawczych w 14 krajach); - otwarte (niezaślepienie), randomizowane badanie kliniczne III fazy, w układzie grup równoległych; - typ hipotezy: superiority <u>Interwencje:</u> - T-DXd (interwencja badana): dożylnie, 5,4 mg/kg Q3W	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - wiek $\geq$ 18 r.ż.; - nieresekcyjny lub przerzutowy HER2-dodatni rak piersi (HER2 IHC3+ lub IHC2+/ISH+ potwierdzony centralnie <sup>^</sup> ); - wcześniejsza terapia z zastosowaniem trastuzumabu i taksanów w leczeniu choroby zaawansowanej lub przerzutowej (progresja w czasie lub <6 mies. po zakończeniu terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab i taksany);	<u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS (BICR) – ocena zaślepienia, wg niezależnej komisji centralnej <u>Drugorzędowy:</u> - OS – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy; - ORR (BICR i ocena badacza); - DOR (BICR); - PFS (ocena badacza);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- T-DM1 (komparator): dożylnie, 3,6 mg/kg Q3W <u>Mediana okresu obserwacji</u> Data odcięcia danych: 21.05.2021 r.** - T-DXd: 16,2 mies. (zakres: 0 - 32,7 mies.) - T-DM1: 15,3 mies. (zakres: 0 - 31,3 mies.) Data odcięcia danych: 25.07.2022 r.^ - T-DXd: 28,4 mies. (IQR: 22,1 – 32,9 mies.) - T-DM1 26,5 mies. (IQR: 14,5 – 31,3 mies.)</p>	<p>- udokumentowana radiologiczna progresja choroby w czasie terapii lub &lt;6 mies. po zakończeniu terapii adjuwantowej; - stan sprawności ECOG: 0–1; - u chorych mogły występować klinicznie stabilne, leczone przerzuty do mózgu. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - przerzuty do mózgu, które były objawowe lub wymagały leczenia; - wcześniejsze leczenie koniugatem przeciwciała – lek ukierunkowanym na HER2, w tym trastuzumabem emtanzyną, w leczeniu choroby przerzutowej; - niezakaźna śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, z powodu której stosowane były glukokortykoidy lub podejrzenie śródmiąższowej choroby płuc, której nie można było wykluczyć za pomocą badań obrazowych podczas badań przesiewowych; - klinicznie istotna lub niekontrolowana choroba układu krążenia. <u>Liczba pacjentów:</u> N=524 T-DXd: n=261 T-DM1: n=263 <u>Liczba poprzednich linii leczenia :</u> Grupa T-DXd (N=261) / Grupa T-DM1 (N=263) - 0: n=2 (0,8%) / n=3 (1,1%) - 1: n=130 (49,8%) / n=123 (46,8%) - 3: n=35 (13,4%) / n=35 (13,3%) - 4: n=15 (5,7%) / n=19 (7,2%) - ≥5: n=23 (8,8%) / n=18 (6,8%) <u>Utrata pacjentów z badania:</u> n=339/524 (64,7%) - ogółem - Liczba pacjentów utraconych z badania w grupie T-DXd od czasu randomizacji: n=125/261 (47,9%) (przyczyny: 66 (25,3%) progresja choroby, 35 (13,4%) zdarzenia niepożądane, 13 (5,0%) wycofanie zgody na udział w badaniu, 3 (1,1%) zgon, 4 (1,5%) progresji klinicznej, po 2 (0,8%) decyzji lekarza/inne przyczyny. - Liczba pacjentów utraconych z badania w grupie T-DM1 od czasu randomizacji: n=214/263 (81,4%) (przyczyny 158 (60,1%) progresja choroby, 17 (6,5%) zdarzenia niepożądane, 12 (4,6%) progresja kliniczna, 11 (4,2%) wycofanie zgody na udział w badaniu, 8 (3,0%) decyzja lekarza, 5 (1,9%) inne przyczyny, 3 (1,1%) zgon.</p>	<p>- jakość życia; - ocena bezpieczeństwa.</p>

\*dane udostępnione przez wnioskodawcę w ramach Global Value Dossier (GVD) dla produktu Enhertu;

^ekspresję receptora HER2 potwierdzono centralnie na podstawie analizy najnowszej tkanki archiwalnej, zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zgodnie z tymi wytycznymi, dodatni wynik HER2 zdefiniowano jako wynik analizy immunohistochemicznej (IHC) HER2 równy 1+ (IHC ujemny) lub 2+ (graniczny IHC) oraz dodatni wynik hybrydyzacji in situ (ISH) lub wynik 3+ (IHC). pozytywny. Dane dla chorych z wynikiem IHC oznaczonym jako 1+ lub 2+ obejmują również przypadki, dla których wynik był niejednoznaczny lub nie mógł być oceniony.

\*\*wyniki raportowane do daty odcięcia 21.05.2021 r. przedstawiono w AKL wnioskodawcy na podstawie publikacji Cortés 2022

^^wyniki raportowane do daty odcięcia 25.07.2022 r. przedstawiono na podstawie publikacji Hurvitz 2022 przez analityków Agencji (rozdz. 0) Skróty: BICR (ang. blinded independent central review) – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji; DCR (ang. disease control rate) – wskaźnik kontroli choroby; DOR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową; DFS (ang. disease free survival) – czas przeżycia wolnego od choroby; ITT (ang. intention-to-treat) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; ORR (ang. overall response rate) – ogólna odpowiedź na leczenie; OS (ang. overall survival) – czas przeżycia całkowitego; PD (ang. progressive disease) – progresja choroby; Q3W – co trzy tygodnie; IQR (ang. Interquartile Range) – przedział kwartylowy.

Charakterystykę jednoramiennego badania DESTINY-Breast01 oraz [redacted] w rozdziałach 18.15.1 i 18.15.3-7 AKL wnioskodawcy.



Poniżej przedstawiono definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w randomizowanym badaniu DESTINY-Breast03.

**Tabela 16. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniach DESTINY-Breast03 (na podstawie AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.6.2)**

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź na leczenie	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była ogólna odpowiedź na leczenie według oceny niezależnego komitetu (całkowita oraz częściowa) u chorych z progresją guza w czasie lub po podaniu trastuzumabu emtanzyny i którzy otrzymali rekomendowaną dawkę trastuzumabu derukstekanu w 1. i 2. części badania. Odpowiedź potwierdzano na podstawie niezależnego przeglądu centralnego badań obrazowych z zastosowaniem zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi w guzach litych (RECIST) wersja 1.1*. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) definiowano jako odsetek chorych z potwierdzoną, najlepszą całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie.</p> <p>ORR oceniany przez badacza stanowił drugorzędowy punkt końcowy. Zdefiniowano go jako odsetek chorych, którzy osiągnęli jako najlepszą odpowiedź CR lub PR na podstawie pomiarów i ocen guza określonych przez badacza. Ocena zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p>
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Czas od daty pierwszego udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszego udokumentowania progresji choroby według BICR i według oceny badacza, mierzony tylko u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (PR lub CR).
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	Odsetek chorych, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź jako CR, PR lub SD.
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	<p>PFS na podstawie oceny BIRC definiuje się jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszego obiektywnego udokumentowania radiograficznej progresji choroby za pomocą zaślepionej oceny niezależnej centralnej komisji (BICR, ang. blinded independent central review) zgodnie z RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>PFS na podstawie oceny badacza definiuje się jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszego obiektywnego udokumentowania radiograficznej progresji choroby poprzez ocenioną przez badacza progresję choroby zgodnie z RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło PFS na podstawie oceny BICR. PFS na podstawie oceny badacza stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.</p>
Całkowite przeżycie (OS)	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.
Jakość życia	<p>Zmianę jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej oceniano w skali ogólnej oceny jakości życia, w skali funkcjonowania fizycznego, w skali funkcjonowania emocjonalnego, a także w odniesieniu do pełnionych ról społecznych.</p> <p>Czas do pogorszenia jakości życia oceniano w skali ogólnej oceny jakości życia, w skali funkcjonowania fizycznego, w skali funkcjonowania emocjonalnego, a także w odniesieniu do pełnionych ról społecznych oraz objawów bólowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pogorszenie jakości życia definiowano jako zwiększenie o co najmniej 10 punktów wyn ku kwestionariusza/skali.</p> <p>Zmianę jakości życia według kwestionariusza QLQ-BR45 względem wartości początkowej oceniano w ogólnej skali oceny jakości życia.</p> <p>Czas do pogorszenia jakości życia oceniano w skali objawów ze strony piersi i objawów ze strony ramienia kwestionariusza EORTC QLQ-BR45.</p> <p>Na podstawie wcześniej opublikowanych badań nad klinicznie istotnymi zmianami w EORTC QLQ-BR45 i EORTC QLQ-C30 pogorszenie jakości życia definiowano jako zwiększenie o co najmniej 10 punktów wyniku kwestionariusza/skali.</p> <p>Zmianę jakości życia według kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-5D-5L-VAS względem wartości początkowej oceniano w pięciowymiarowej skali, obejmującej mobilność, zdolność do samoopieki, zdolność do wykonywania codziennych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu oraz odczuwanie lęku/depresji oraz w ogólnej skali oceny stanu zdrowia.</p> <p>Czas do pogorszenia jakości życia oceniano w skali ogólnego stanu zdrowia kwestionariusza EQ-5D-5L-VAS.</p> <p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45: wszystkie wyniki skali mają zakres wartości od 0 do 100. Wyższa wartość uzyskana na skali oznacza większe nasilenie badanej cechy. Wyższy wynik w skali symptomów oznacza wyższą zachorowalność.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-5L: określenie stanu zdrowia przez chorego dla wszystkich pięciu wymiarów daje w rezultacie pięciocyfrową wartość. Wyższy wynik wskazuje na niższą HRQoL.</p> <p>Skala VAS: wizualna skala analogowa stanu zdrowia, mierzona od 0 do 100. Wysoki wynik VAS oznacza gorszy ogólny stan zdrowia w samoocenie chorego.</p>
Profil bezpieczeństwa	<p>Ocena bezpieczeństwa obejmuje ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowano wskaźniki zdrowia fizycznego, parametry vitalności, standardowe parametry laboratoryjne, parametry elektrokardiogramu, wyniki badania echokardiograficznego/wielobramkowej akwizycji oraz przeciwciała przeciw leкови.</p> <p>Zdarzenia niepożądane kategoryzowano z zastosowaniem MedDRA.</p>

Punkt końcowy	Definicja
	Nasilenie odpowiednich zdarzeń niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych oceniano przy użyciu NCI-CTCAE wersja 5.0.

\*Kryteria odpowiedzi na leczenie wg RECIST v. 1.1.:

Obrazowa ocena wyników leczenia – zmiany mierzalne

- Odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response) – ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
- Odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response) – zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
- Stabilizacja choroby (SD, ang. stable disease) – zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
- Progresa choroby (PD, ang. progressive disease) – zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Odpowiedź na leczenie zmian niemierzalnych

- Całkowita odpowiedź – ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych
- Nie-CR i nie-PD – obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych
- Progresa choroby – wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu dla badań randomizowanych wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
DESTINY-Breast03	niskie	nieznane	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie
EMILIA	niskie	nieznane	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie
Cameron 2008/2010	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane
Sim 2019	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane

Jednoramienne badania DESTINY-Breast01 i Blum 2001 oceniono w skali NICE na 7/8 punktów ze względu na brak informacji o kolejności włączania pacjentów. Natomiast badanie Fumoleau 2004, z powodu braku informacji o kolejności włączania pacjentów oraz braku wyników przedstawionych w podziale na grupy uzyskało 6/8 punktów. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Ocena wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE przeprowadzona przez wnioskodawcę.

Pytanie	DESTINY-Breast01	Fumoleau 2004	Blum 2001
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno sformułowany?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
5. Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	1	0	1

Pytanie	DESTINY-Breast01	Fumoleau 2004	Blum 2001
SUMA	7/8	6/8	7/8

Opracowania wtórne oceniono w skali AMSTAR 2, zgodnie z którą jakość publikacji Adams 2021, Bartsch 2020, Hackshaw 2020, Indini 2021, Nguyen 2021 oceniono jako bardzo niską. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji, ze względu na negatywną ocenę w więcej niż jednej krytycznej domenie.

Tabela 19. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 przeprowadzona przez wnioskodawcę

Ocena krytycznych domen	Publikacja				
	Adams 2021	Bartsch 2020	Hackshaw 2020	Indini 2021	Nguyen 2021
Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Adekwatność metod meta analitycznych (pozycja 11)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Ocena końcowa	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W analizie wnioskodawcy nie wyodrębniono ograniczeń dla poszczególnych badań włączonych do analizy. Ograniczenia badań oraz analizy klinicznej zostały przedstawione zbiorczo przez wnioskodawcę. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.4 niniejszej analizy.

[Redacted content]



## T-DXd vs KAP

## T-DXd vs WIN

Ograniczenia przeprowadzonej analizy przedstawiono w rozdz. 4.1.4 przedmiotowej analizy.

**Ograniczenia badań zidentyfikowane przez analityków:**

- Badania DESTINY-Breast03 jest badaniem otwartym. Brak zaślepienia wpływa na wzrost ryzyka błędu systematycznego. Przy czym, w celu uniknięcia błędnej interpretacji wyników, ocena PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy), OS i ORR została przeprowadzona zarówno przez niezależną komisję, jak i badaczy.
- Zgodnie z protokołem badania DESTINY-Breast03, ocenę jakości życia uwzględniono w ramach drugorzędowych punktów końcowych. Jednocześnie nie zaplanowano żadnych formalnych testów statystycznych oraz brak jest informacji na temat postępowania z brakującymi danymi. W raporcie EMA podano, iż istnieje niepewność kwalifikacji oceny jakości życia przeprowadzonej w badaniu DESTINY-Breast03 jako drugorzędowego punktu końcowego wskazując na jego eksploracyjny charakter.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Badanie DESTINY-Breast01 jest badaniem jednoramiennym, co oznacza brak bezpośredniego porównania z wynikami dla komparatorów. Należy jednak zauważyć, iż w dokumencie EMA 2020 podkreślono, że wybrana metodyka tego badania jest uzasadniona, gdyż w rozpatrywanej w badaniu populacji chorych brak jest standardu postępowania. Dzięki uwzględnieniu wyników*

*Ponadto w analizie uwzględniono dane z randomizowanego badania wysokiej jakości DESTINY-Breast03, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem T-DM1.*

- *Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu DESTINY-Breast01 był ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, a punkty końcowe jak OS czy PFS były oceniane jako drugorzędowe.*

- Część uwzględnionych wyników dostępna jest wyłącznie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych.
- Ze względu na różnice w czasie trwania terapii w grupie badanej i kontrolnej w badaniu DESTINY-Breast03 nie było możliwe zinterpretowanie istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, w analizie bezpieczeństwa.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekan z LAP+KAP we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest również badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną dla porównania T-DXd vs chemioterapia.
- Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania DESTINY-Breast03 jest całkowity czas przeżycia. Jednocześnie ze względu na niedojrzałość danych dotyczących OS (33 (12,6%) zgonów w grupie T-DXd vs 53 (20,2%) w grupie T-DM1) uwzględnionych w pierwszej analizie, wyznaczenie median nie było jeszcze możliwe (data odcięcia danych 21.05.2021 r., publikacja Cortés 2022). Różnica między grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej (nie przekroczono wcześniej zdefiniowanej wartości  $p < 0,000265$  dla istotności statystycznej). Tym samym wnioskowanie w zakresie OS było ograniczone.

Jednocześnie zgodnie z danymi przedstawionymi w najnowszej publikacji dotyczącej wyników badania DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2022, data odcięcia 25.07.2022 r.), wyniki analizy przeżycia wskazują na osiągnięcie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię T-DXd (wartość  $p=0,0037$ ). W grupie T-DXd odnotowano wystąpienie 72 (28%) zgonów vs 97 (37%) w grupie T-DM1. Przy czym, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.

Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 28.10.2022 r. (znak: OT.4231.52.2022.AKJ.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych.

- Ponadto, w ramach

Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 28.10.2022 r. (znak: OT.4231.52.2022.AKJ.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (patrz: rozdz. 12).

*W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż: W kwestii efektów zdrowotnych uwzględnionych należy zwrócić uwagę, że efektywność kliniczną nowych interwencji stosowanych w chorobach onkologicznych ocenia się najczęściej, opierając się na takich punktach końcowych, jak czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Metody analizy przeżycia całkowitego pozwalają na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych*

punktach czasowych, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorych, którzy z różnych przyczyn przedwcześnie zaprzestali udziału w badaniu. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty. PFS jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych i zdefiniowany jest zazwyczaj jako czas pomiędzy randomizacją oraz wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję choroby lub zgon. Są to kluczowe parametry wykorzystywane w analizach HTA dla leków stosowanych w onkologii, dlatego też [redacted], ponieważ pozwalają one na najbardziej wiarygodną ocenę efektu klinicznego danej interwencji w porównaniu do komparatorów.

Należy zaznaczyć, że w przypadku konstruowania metaanaliz sieciowych bardzo częstym podejściem jest uwzględnianie wyłącznie wyników dla skuteczności terapii bez uwzględniania analizy bezpieczeństwa lub też uwzględnianie wyłącznie wybranych wyników dla bezpieczeństwa. Brak wyników lub ograniczone wyniki analizy bezpieczeństwa w ramach metaanaliz sieciowych w dużej mierze wynika ze sposobu raportowania danych w badaniach klinicznych. W onkologii jest to szczególnie istotne ze względu na znaczące różnice w czasie trwania terapii, możliwości zmiany terapii po progresji choroby itp. Agregowanie danych może w takim przypadku prowadzić do uzyskania wyników, których wiarygodność będzie ograniczona. Tym samym, aby [redacted]

Analitycy, uznają argumentację wnioskodawcy za zasadną. Jednocześnie pozostają na stanowisku, iż wykazane braki w zakresie raportowanych wyników stanowią ograniczenia analizy.

[redacted] Oprócz abstraktu konferencyjnego (Curigliano 2022), nie odnaleziono opublikowanych danych pozwalających na weryfikację przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. [redacted]

[redacted] Na powyższą kwestię zwrócono również uwagę w rekomendacji kanadyjskiej (CADTH 2022) wskazując m.in. na braki formalne oceny statystycznej, wysoki odsetek brakujących danych oraz otwarty charakter badania DESTINY-Breast03.

- Wcześniejsze leczenie koniugatem przeciwciała – lek ukierunkowanym na HER2, w tym trastuzumabem emtanzyną, w leczeniu choroby przerzutowej, stanowiło kryterium wykluczenia z badania DESTINY-Breast03. W związku z tym, istnieje niepewność w zakresie wpływu stosowania tych leków w terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej na odpowiedź uzyskiwaną w kolejnych liniach leczenia.
- Zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi w proponowanym programie lekowym do leczenia trastuzumabem derukstekanu kwalifikowani mają być pacjenci o ogólnym stanie sprawności ocenionym w skali ECOG na poziomie 0-2. Jednocześnie populację zakwalifikowaną do badań DESTINY-Breast03, DESTINY-Breast01 stanowią pacjenci z ECOG w zakresie 0-1. Tym samym populacja docelowa analizowana w AKL wnioskodawcy jest węższa od populacji określonej wskazaniem refundacyjnym. Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 28.10.2022 r. (znak: OT.4231.52.2022.AKJ.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że powszechną praktyką w onkologii jest konstruowanie badań klinicznych, które obejmują chorych ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 0-1. Ostatecznie jednak takie ograniczenie bardzo często nie znajduje odzwierciedlenia w zapisach ChPL rejestrowanych produktów leczniczych i ostatecznie leki te stosowane są u chorych, których stan sprawności uznany jest przez lekarza prowadzącego za wystarczająco dobry do podjęcia terapii.

Analogiczna sytuacja dotyczy programu lekowego B.9. Pomimo że dla wielu leków dostępne dowody kliniczne dotyczą populacji z ECOG 0-1 (np. badanie KATHERINE stanowiące podstawę analizy klinicznej dla trastuzumabu emtanzyny (T-DM1)), zapisy programu lekowego ze względu na skalę potrzeby klinicznej umożliwiają stosowanie w przerzutowym raku piersi wszystkich leków w populacji z ECOG 0-2. Tym samym nie należy traktować braku wyników dla chorych z ECOG 2 za znaczące ograniczenie analizy.

Należy przy tym wskazać, że zapisy wnioskowanego programu lekowego były przedmiotem konsultacji z Ministerstwem Zdrowia i Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej, a omawiane kryterium włączenia do leczenia T-DXd gwarantuje spójność całego programu.

Analitycy, uznają argumentację wnioskodawcy za zasadną. Jednocześnie pozostają na stanowisku, iż brak wyników dla chorych z ECOG 2 stanowi ograniczenie analizy klinicznej, a wnioskowanie odnoszące się do różnic w efektywności klinicznej w ww. populacji obarczone jest niepewnością.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach porównania bezpośredniego przedstawionego w AKL wnioskodawcy, oprócz wyników porównawczego badania DESTINY-Breast03, szczegółowo podano również wyniki jednoramiennego badania DESTINY-Breast01. Niemniej, ze względu na fakt, iż badanie DESTINY-Breast03 dostarcza wyników z aktywnym komparatorem (T-DXd vs T-DM1) w przedmiotowej analizie odstępiono od prezentacji wyników badania bez grupy kontrolnej. Szczegółowe wyniki badania DESTINY-Breast01 przedstawiono w rozdz. 7. AKL wnioskodawcy.

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki i wnioski uwzględnionych przeglądów systematycznych (szczegółowe informacje dostępne w rozdz. 18.13 AKL wnioskodawcy). Niemniej, biorąc pod uwagę, że jedyne badanie dotyczące T-DXd włączone do powyższych przeglądów stanowi badanie DESTINY-Breast01, w przedmiotowej AWA odstępiono od prezentacji ich wyników.

### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

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

W oparciu o AKL wnioskodawcy, w ramach przedmiotowej analizy skuteczności przedstawiono wyniki dla I. i II. rzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu DESTINY-Breast03 i raportowanych w publikacji pełnotekstowej Cortés 2022. Dodatkowo, przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia

#### Przeżycie wolne od progresji choroby – pierwszorzędowy punkt końcowy

W populacji ogólnej badania DESTINY-Breast03, stosowanie T-DXd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą T-DM1 (zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i badacza). Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 6,8 miesiąca (ocena niezależnej komisji), zaś związaną z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 72% (HR=0,28; 95%CI:0,22; 0,37).

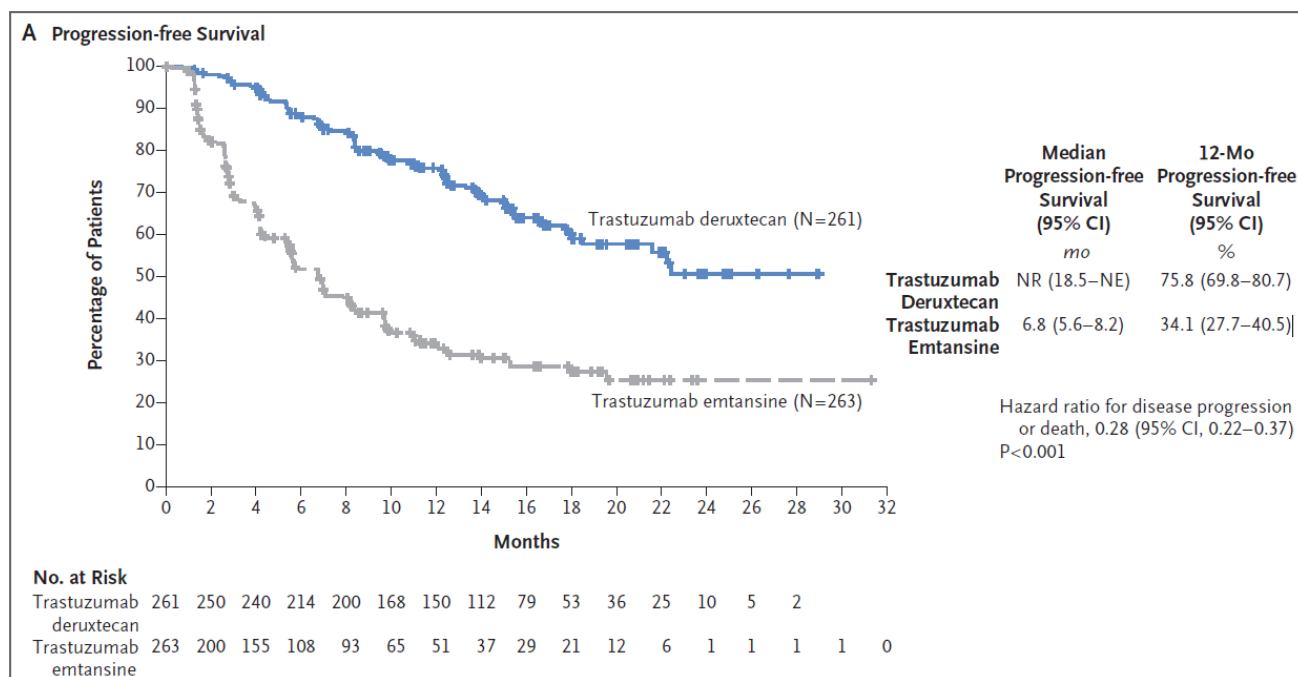
Wskaźnik 12-mies. PFS BICR raportowano na poziomie 75,8% w grupie interwencji oraz 34,1% w grupie kontrolnej.

Tabela 20. Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI), wartość p
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
PFS – BICR	16,2 mies. - dla T-DXd	Nie osiągnięto (18,5; n/o)	261	6,8 (5,6; 8,2)	263	0,28 (0,22; 0,37), <0,001
PFS – ocena badacza	15,3 mies. - dla T-DM1	25,1 (22,1; n/o)	261	7,2 (6,8; 8,3)	263	0,26 (0,20; 0,35), <0,001

Skróty: T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; BICR – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji; n/o – niemożliwe do oszacowania





Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (BICR) – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)

Istotnie statystycznie wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie T-DXd w porównaniu z T-DM1 raportowano we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym również w podgrupach zdefiniowanych według liczby linii leczenia. Szczegóły przedstawia poniższa rycina.

Subgroup	No. of Patients	No. of Events/No. of Patients		Median Progression-free Survival (95% CI) mo		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
		Trastuzumab deruxtecan	Trastuzumab emtansine	Trastuzumab deruxtecan	Trastuzumab emtansine	
All patients		87/261	158/263	NE (18.5–NE)	6.8 (5.6–8.2)	0.28 (0.22–0.37)
Hormone-receptor status						
Positive	272	46/133	84/139	22.4 (17.7–NE)	6.9 (4.2–9.8)	0.32 (0.22–0.46)
Negative	248	41/126	73/122	NE (18.0–NE)	6.8 (5.4–8.3)	0.30 (0.20–0.44)
Previous pertuzumab treatment						
Yes	320	57/162	98/158	NE (18.5–NE)	6.8 (5.4–8.3)	0.30 (0.22–0.43)
No	204	30/99	60/105	NE (16.5–NE)	7.0 (4.2–9.7)	0.30 (0.19–0.47)
Visceral disease						
Yes	384	72/195	123/189	22.2 (16.5–NE)	5.7 (4.2–7.0)	0.28 (0.21–0.38)
No	140	15/66	35/74	NE (NE–NE)	11.3 (6.8–NE)	0.32 (0.17–0.58)
Lines of previous therapy						
0 or 1	258	46/132	75/126	22.4 (17.9–NE)	8.0 (5.7–9.7)	0.33 (0.23–0.48)
≥2	266	41/129	83/137	NE (16.8–NE)	5.6 (4.2–7.1)	0.28 (0.19–0.41)
Stable brain metastases						
Yes	114	31/62	31/52	15.0 (12.6–22.2)	5.7 (2.9–7.1)	0.38 (0.23–0.64)
No	410	56/199	127/211	NE (22.4–NE)	7.0 (5.5–9.7)	0.27 (0.19–0.37)

Rysunek 2. Przeżycia wolnego od progresji – analiza w podgrupach, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)

**Przeżycie całkowite**

Po 12 miesiącach leczenia odsetek chorych pozostających przy życiu wynosił 94,1% oraz 85,9% odpowiednio dla T-DXd i T-DM1 (Cortés 2022).

Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Oszacowana redukcja ryzyka zgonu wyniosła 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,36; 0,86, p=0,007).

Jednocześnie uzyskany wyniki nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (nie przekroczone wcześniej zdefiniowanej wartości  $p < 0,000265$  dla istotności statystycznej).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

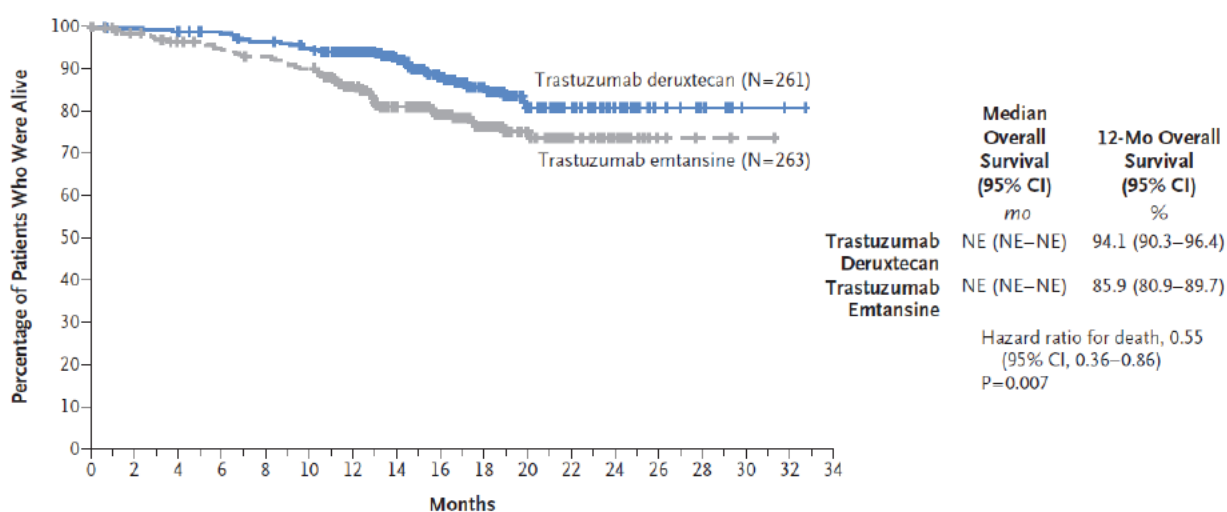
Tabela 21. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI), wartość p
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
OS – ocena według niezależnej komisji (BICR)	16,2 mies. dla T-DXd 15,3 mies. dla T-DM1	n/o <sup>a</sup> (NR) (n/o; n/o)	261	n/o <sup>a</sup> (NR) (n/o; n/o)	263	0,55 (0,36; 0,86), 0,007*

\*wynik nieistotny statystycznie, nie przekroczone wcześniej zdefiniowanej wartości  $p < 0,000265$

<sup>a</sup>w publikacji podano, że mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Jednocześnie na wykresie obrazującym krzywe Kaplana-Meiera wskazano na brak możliwości oszacowania mediany OS (NE – ang. not estimable)

Skróty: n/o – niemożliwe do oszacowania, OS – przeżycie całkowite; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtansyny; BICR – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji; NR (ang. not reached) –nie osiągnięto



#### No. at Risk

Trastuzumab deruxtecan	261	256	254	249	243	237	218	180	133	86	56	42	24	11	7	6	2	2	1	0
Trastuzumab emtansine	263	253	243	236	231	224	188	151	120	75	52	32	18	5	3	3	1	1	0	0

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego – badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)

### Odpowiedź na leczenie

Na podstawie wyników badania Destiny-Breast03 wykazano istotnie większą (ok. 7,5 krotnie) szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (wg oceny niezależnej komisji) w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1 (OR=7,54 (95%CI: 5,08; 11,20)). Obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano odpowiednio u 79,7% chorych w grupie badanej oraz u 34,2% chorych w grupie kontrolnej. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd raportowano także w odniesieniu do częstości występowania CR, PR a także PD. Natomiast stabilizację choroby obserwowano IS częściej w grupie T-DM1 w porównaniu z T-DXd (OR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,41)).

Szansa uzyskania kontroli choroby (wskaźnik DCR=CR+PR+SD) była istotnie statystycznie większa w grupie T-DXd w porównaniu z T-DM1 (OR=8,46 (95%CI: 4,10; 17,44)).

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)

Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p*
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź na leczenie – ocena według niezależnej komisji</b>								
ORR BICR	208 (79,7)	261	90 (34,2)	263	7,54 (5,08; 11,20)	0,45 (0,38; 0,53)	3 (2; 3)	<0,001

Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p*
	n (%)	N	n (%)	N				
CR	42 (16,1)	261	23 (8,7)	263	2,00 (1,17; 3,44)	0,07 (0,02; 0,13)	15 (8; 50)	0,012 – OR 0,01 – RD
PR	166 (63,6)		67 (25,5)		5,11 (3,51; 7,44)	0,38 (0,30; 0,46)	3 (3; 4)	<0,001
SD	44 (16,9)		112 (42,6)		0,27 (0,18; 0,41)	-0,26 (-0,33; -0,18)	4 (4; 6)	<0,001
PD	3 (1,1)		46 (17,5)		0,05 (0,02; 0,18)	-0,16 (-0,21; -0,12)	7 (5; 9)	<0,001
Nieosiągnięte do oceny	6 (2,3)		15 (5,7)		0,39 (0,15; 1,02)	-0,03 (-0,07; -0,0006)	34 (15; 1667)	n/d
DCR (CR+PR+SD)	252 (96,6)		202 (76,8)		8,46 (4,10; 17,44)	0,20 (0,14; 0,25)	5 (4; 8)	<0,001

\*Obliczone przez analityków Agencji

Skróty: T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DCR – wskaźnik kontroli choroby; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; PD – progresja choroby; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja choroby; BICR – zaślepienia, niezależna ocena centralnej komisji

### Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Zgodnie z wynikami raportowanymi w raporcie EMA 2022, w badaniu DESTINY-Breast03 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ogólnej nie została osiągnięta w żadnej z grup. Jednocześnie ze względu na niedojrzałość danych i małą liczbę obserwacji, mediany DOR nie były możliwe do oszacowania.

Tabela 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (EMA 2022)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Podgrupa	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)
			Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	15,5 mies. dla T-DXd 13,9 mies. dla T-DM1	Ogółem	n/o (20,3; n/o)*	261	n/o (12,6; n/o)**	263	b/d

Skróty: n/o – niemożliwe do oszacowania; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny

\*dane ocenzone dla N=150 chorych

\*\*dane ocenzone dla N=59 chorych

### Jakość życia

Tabela 24. Zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		MD (95% CI)*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30						
Zmiana jakości życia wg wskaźnika EQ-5D-5L						

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		MD (95% CI)*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L VAS						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza QLQ-BR45						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny;

[REDACTED]

Tabela 25. Czas do pogorszenia jakości życia – DESTINY-Breast03 [REDACTED]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L VAS						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza QLQ-BR45						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]




[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text]



[Redacted text]

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach przedmiotowej analizy bezpieczeństwa, przedstawiono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd i 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1 raportowane w publikacji pełnotekstowej badania DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)<sup>2</sup>. Jednocześnie należy podkreślić, iż mediana czasu trwania leczenia w badaniu DESTINY-Breast03 wynosiła 14,3 miesiąca (zakres: 0,7; 29,8) w grupie badanej oraz 6,9 miesiąca (zakres: 0,7; 25,1) w grupie kontrolnej.

W AKL wnioskodawcy, ze względu na fakt, iż czas trwania terapii w ramieniu T-DXd był ponad dwukrotnie dłuższy niż w ramieniu T-DM1 w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 28.10.2022 r.

<sup>2</sup>W AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane z materiałów konferencyjnych dla 15,5 mies. obserwacji (zakres 15,1; 16,6) dla T-DXd i 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1 – szczegóły w rozdz. 10.1 i 10.6 AKL wnioskodawcy

(znak: OT.4231.52.2022.AKJ.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (patrz: rozdz. 12 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

W odpowiedzi wnioskodawcy wskazano, iż w przypadku istnienia tak dużych różnic w czasie trwania leczenia w badaniach klinicznych, bardziej adekwatnym parametrem pozwalającym ocenić profil bezpieczeństwa terapii jest wskaźnik wyrażony jako liczba zdarzeń na pacjentorok. Pozwala ona bowiem odnieść do siebie liczbę zdarzeń niepożądanych, które wystąpiłyby w trakcie takiego samego okresu obserwacji.

Niemniej jednak, w ramach przedmiotowego opracowania analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych, uznając za zasadne omówienie wykazanych różnic między analizowanymi grupami. Jednocześnie należy podkreślić, iż różnica w czasie trwania leczenia stanowi ograniczenie w zakresie wnioskowania o ich istotności

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

## Zgony

W badaniu DESTINY-Breast03 nie raportowano zgonów związanych z zastosowaną terapią w ramionach T-DXd i T-DM1. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 28. Częstość występowania zgonu – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zgon związany ze zastosowanym leczeniem	16,2 mies.	Ogółem	0 (0,0)	257	0 (0,0)	261	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zgon związany z wystąpieniem TEAE	15,3 mies.	Ogółem	5 (1,9)		5 (1,9)		1,02 (0,29; 3,55)	0,00 (-0,02; 0,02)

Skróty: T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; TEAE (ang. treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia

## Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE)

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia:

- TEAE ogółem – 99,6% vs 95,4% (OR=12,34 (95%CI: 1,59; 95,59), NNH= 25 (95% CI: 14; 50));
- TEAE związanych z zastosowanym leczeniem – 98,1% vs 86,6% (OR=7,81 (95% CI: 3,01; 20,26), NNH=9 (95%CI: 6; 14));
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia – 13,6% vs 7,3% (OR=2,01 (95%CI: 1,12; 3,61), NNH=16 (95%CI: 8; 100));
- TEAE związanych z zastosowaną terapią prowadzących do przerwania leczenia – 12,8% vs 5% (OR=2,81 (95%CI: 1,44; 5,47), NNH= 12 (95%CI: 7; 33));
- TEAE związanych z leczeniem prowadzących do redukcji dawki – 21,4% vs 12,6% (OR=1,88 (95CI: 1,17; 3,01); NNH=11 (6; 50));
- TEAE prowadzących do zmiany dawkowania – 21,4% vs 12,6% (OR=2,57 (95%CI: 1,76; 3,75), NNH=4 (95%CI: 3; 7));
- TEAE związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zmiany dawkowania – 35,4% vs 13% (OR=3,66 (95%CI: 2,35; 5,69), NNH=4 (95%CI: 3; 6)).

Brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z zastosowaną terapią;
- zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem trastuzumabu derukstekan należały: nudności (72,8% pacjentów), zmęczenie (44,7%), wymioty (44,0%) oraz łysienie (36,2%). Częstość ich

występowania była mniejsza w grupie trastuzumabu emtanzyny, odpowiednio 27,6%, 29,5% i 5,7%, 2,3%. Szansa ich wystąpienia była IS wyższa w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1.

Jako najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z zastosowaniem trastuzumabu derukstekan wskazano neutropenię (u 19,1% pacjentów), anemię (7,0%), leukopenię (6,6%) i nudności (6,6%); zdarzenia te odnotowano u 3,1%, 24,9%. Wystąpienie powyższych zdarzeń notowano odpowiednio u 3,1%, 24,9%, 0,4% i 0,4% w grupie trastuzumabu emtanzyny. W zakresie powyższych zdarzeń wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy T-DXd.

### Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc – zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania<sup>3</sup>

Porównanie bezpośrednie T-DXd względem T-DM1 wykazało istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących T-DXd w porównaniu do grupy T-DM1 (OR=6,01 (95%CI: 2,28; 15,87)). Przerwanie leczenia w ramach badania z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji (21 chorych (8,2%) w grupie T-DXd vs 3 chorych (1,1%) w grupie T-DM1, OR= 7,65 (95%CI: 2,25; 25,99)).

Szczegółowe wyniki dotyczące AE raportowanych badaniu DESTINY-Breast03 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)<sup>5</sup>**

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
TEAEs	Ogółem	256 (99,6)	257	249 (95,4)	261	<b>12,34 (1,59; 95,59)</b>	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b>	<b>25 (14; 50)</b>
	≥3	134 (52,1)		126 (48,3)		1,17 (0,83; 1,65)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d
TEAEs zw. z leczeniem	Ogółem	<b>252 (98,1)</b>	257	<b>226 (86,6)</b>	261	<b>7,81 (3,01; 20,26)</b>	<b>0,11 (0,07; 0,16)</b>	<b>9 (6; 14)</b>
	≥3	116 (45,1)		104 (39,8)		1,24 (0,88; 1,76)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d
Ciężkie TEAEs		49 (19,1)		47 (18,0)		1,07 (0,69; 1,67)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem		28 (10,9)		16 (6,1)		1,87 (0,99; 3,55)	0,05 (-0,0003; 0,10)	n/d
TEAE skutkujące przerwaniem leczenia		35 (13,6)		19 (7,3)		<b>2,01 (1,12; 3,61)</b>	<b>0,06 (0,01; 0,12)</b>	<b>16 (8; 100)</b>
TEAE zw. z leczeniem prowadz. do przerwania leczenia*	Ogółem	33 (12,8)		13 (5,0)		<b>2,81 (1,44; 5,47)</b>	<b>0,08 (0,03; 0,13)</b>	<b>12 (7; 33)</b>
TEAEs związane z redukcją dawki**		55 (21,4)		33 (12,6)		<b>1,88 (1,17; 3,01)</b>	<b>0,09 (0,02; 0,15)</b>	<b>11 (6; 50)</b>
TEAE skutkujące zmianą dawkowania		113 (44,0)		61 (23,4)		<b>2,57 (1,76; 3,75)</b>	<b>0,21 (0,13; 0,29)</b>	<b>4 (3; 7)</b>
TEAE zw. z leczeniem skutkujące zmianą dawkowania		91 (35,4)		34 (13,0)		<b>3,66 (2,35; 5,69)</b>	<b>0,22 (0,15; 0,30)</b>	<b>4 (3; 6)</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego – związane z zastosowanym leczeniem</b>								
Neutropenia <sup>^</sup>	Ogółem	110 (42,8)	257	29 (11,1)	261	<b>5,99 (3,79; 9,47)</b>	<b>0,32 (0,25; 0,39)</b>	<b>3 (2; 4)</b>
	≥3	49 (19,1)		8 (3,1)		<b>7,45 (3,45; 16,08)</b>	<b>0,16 (0,11; 0,21)</b>	<b>6 (4; 9)</b>
Niedokrwistość <sup>^^</sup>	Ogółem	78 (30,4)		37 (14,2)		<b>2,64 (1,70; 4,09)</b>	<b>0,16 (0,09; 0,23)</b>	<b>6 (4; 11)</b>
	≥3	15 (5,8)		11 (4,2)		1,41 (0,63; 3,13)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d
Leukopenia <sup>^^^</sup>	Ogółem	77 (30,0)		20 (7,7)		<b>5,15 (3,04; 8,74)</b>	<b>0,22 (0,16; 0,29)</b>	<b>4 (3; 6)</b>
	≥3	17 (6,6)		1 (0,4)		<b>18,42(2,43; 139,44)</b>	<b>0,06 (0,03; 0,09)</b>	<b>16 (11; 33)</b>
Trombocytopenia <sup>#</sup>	Ogółem	64 (24,9)		135 (51,7)		<b>0,31 (0,21; 0,45)</b>	<b>-0,27 (-0,35; -0,19)</b>	<b>4 (3; 6)</b>
	≥3	18 (7,0)		65 (24,9)		<b>0,23 (0,13; 0,40)</b>	<b>-0,18 (-0,24; -0,12)</b>	<b>6 (5; 9)</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – związane z zastosowanym leczeniem</b>								
Obniżenie apetytu	Ogółem	67 (26,1)	257	33 (12,6)	261	<b>2,44 (1,54; 3,86)</b>	<b>0,13 (0,07; 0,20)</b>	<b>7 (5; 14)</b>

<sup>3</sup>Ocena istotności statystycznej została przeprowadzona przez analityków Agencji



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
	≥3	3 (1,2)		0 (0,0)		<b>7,56 (0,78; 73,04)</b>	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – związane z zastosowanym leczeniem</b>								
ILD/ zapalenie płuc <sup>o</sup>	Ogółem	27 (10,5)	257	5 (1,9) <sup>***</sup>	261	<b>6,01 (2,28; 15,87)</b>	<b>0,09 (0,04; 0,13)</b>	<b>11 (7; 25)</b>
	1.	7 (2,7)		4 (1,5)		1,80 (0,52; 6,22)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d
	2.	18 (7,0)		1 (0,4)		<b>19,58 (2,59; 147,8)</b>	<b>0,07 (0,03; 0,10)</b>	<b>14 (10; 33)</b>
	3.	2 (0,8)		0 (0,0)		7,53 (0,47; 120,79)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d
	4.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	5.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
<b>Zaburzenia żołądka i jelit – związane z zastosowanym leczeniem</b>								
Nudności	Ogółem	187 (72,8)	257	72 (27,6)	261	<b>7,01 (4,77; 10,32)</b>	<b>0,45 (0,37; 0,53)</b>	<b>2 (1; 2)</b>
	≥3	17 (6,6)		1 (0,4)		<b>18,42(2,43; 139,44)</b>	<b>0,06 (0,03; 0,09)</b>	<b>16 (11; 33)</b>
Wymioty	Ogółem	113 (44,0)	257	15 (5,7)	261	<b>12,87 (7,23; 22,91)</b>	<b>0,38 (0,32; 0,45)</b>	<b>2 (2; 3)</b>
	≥3	4 (1,6)		1 (0,4)		4,11 (0,46; 37,03)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d
Biegunka	Ogółem	61 (23,7)	257	10 (3,8)	261	<b>7,81 (3,90; 15,64)</b>	<b>0,20 (0,14; 0,26)</b>	<b>5 (3; 7)</b>
	≥3	1 (0,4)		1 (0,4)		1,02 (0,06; 16,32)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d
Zaparcia	Ogółem	58 (22,6)	257	25 (9,6)	261	<b>2,75 (1,66; 4,56)</b>	<b>0,13 (0,07; 0,19)</b>	<b>7 (5; 14)</b>
	≥3	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – związane z zastosowanym leczeniem</b>								
Łysienie <sup>##</sup>	Ogółem	93 (36,2)	257	6 (2,3)	261	<b>24,10(10,32; 56,31)</b>	<b>0,34 (0,28; 0,40)</b>	<b>2 (2; 3)</b>
	≥3	1 (0,4)		0 (0,0)		7,50 (0,15; 378,27)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d
<b>Zaburzenia ogólne – związane z zastosowanym leczeniem</b>								
Zmęczenie <sup>###</sup>	Ogółem	115 (44,7)	257	77 (29,5)	261	<b>1,94 (1,35; 2,78)</b>	<b>0,15 (0,07; 0,23)</b>	<b>6 (4; 14)</b>
	≥3	13 (5,1)		2 (0,8)		<b>6,90 (1,54; 30,89)</b>	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b>	<b>25 (14; 100)</b>
<b>Badania diagnostyczne – związane z zastosowanym leczeniem</b>								
Wzrost AspAT	Ogółem	60 (23,3)	257	97 (37,2)	261	<b>0,51 (0,35; 0,76)</b>	<b>-0,14 (-0,22; -0,06)</b>	<b>8 (5; 17)</b>
	≥3	2 (0,8)		13 (5,0)		<b>0,15 (0,03; 0,67)</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b>	<b>25 (15; 100)</b>
Wzrost AlAT	Ogółem	50 (19,5)	257	71 (27,2)	261	<b>0,65 (0,43; 0,98)</b>	<b>-0,08 (-0,15; -0,005)</b>	<b>13 (7; 200)</b>
	≥3	4 (1,6)		12 (4,6)		<b>0,33 (0,10; 1,03)</b>	<b>-0,03 (-0,06; -0,0008)</b>	<b>34 (17; 1250)</b>
<b>Zaburzenia serca</b>								
Obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory <sup>@</sup>	Ogółem	7 (2,7)	257	1 (0,4)	261	<b>7,28 (0,89; 59,60)</b>	<b>0,02 (0,002; 0,04)</b>	<b>50 (25; 500)</b>
	1.	1 (0,4) <sup>**</sup>		0 (0,0)		7,50 (0,15; 378,27)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d
	2.	6 (2,3) <sup>***</sup>		1 (0,4) <sup>***</sup>		6,22 (0,74; 51,99)	0,02 (-0,0004; 0,04)	n/d
	3.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	4.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (0,01; 0,01)	n/d
	5.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d

<sup>o</sup>wyniki oszacowań parametrów statystycznych przedstawiono na podstawie AKL wnioskodawcy. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione przez analityków Agencji pogrubioną czcionką

\*najczęstsze TEAE związane z przerwaniem leczenia to ILD/zapalenie płuc (8,2%) w grupie badanej oraz trombocytopenia w grupie kontrolnej (2,7). Choroba śródmiąższowa płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za ILD i związane ze stosowaniem leku (w tym przypadku potencjalnej ILD / na podstawie MedDRA v23.0 dla wąskiej ILD SMQ, wybrane terminy z szerokiego ILD SMQ oraz niewydolność oddechowa i ostra niewydolność oddechowa). Trombocytopenia obejmuje preferowane terminy zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość

\*\*najczęstsze TEAE związane z redukcją dawki to nudności (6,2%) i neutropenia (3,5%) w grupie badanej oraz trombocytopenia (4,2%) i zwiększenie AlAT i AspAT (każde u 2,7% chorych) w grupie kontrolnej.

<sup>o</sup>obejmuje obniżenie liczby neutrofilii oraz neutropenię

<sup>##</sup>obejmuje obniżenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość, obniżenie hematokrytu

<sup>###</sup>obniżenie liczby białych krwinek i leukopenia

<sup>@</sup>obniżenie liczby płytek krwi i trombocytopenia



##o 1. stopniu nasilenia: grupa badana = 26,5%, grupa kontrolna = 2,3%; o 2. stopniu nasilenia, grupa badana = 9,3%.

###zmęczenie, astenia, złe samopoczucie

◇zdarzenie szczególnego zainteresowania; wykluczono chorych z ILD/zapaleniem płuc wymagających podania steroidów w wywiadzie

@zdarzenie szczególnego zainteresowania

Skróty: ILD (ang. interstitial lung disease) – śródmiąższowa choroba płuc; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; TEAE (ang. treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AlAT – aminotransferazy alaninowa.

#### Dodatkowe wyniki dot. bezpieczeństwa – zdarzenie niepożądane w przeliczeniu na pacjentorok

W ramach AKL wnioskodawcy, na postawie posteru konferencyjnego Hurvitz 2021, przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia raportowanych w badaniu DESTINY-Breast03 w przeliczeniu na pacjentorok.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia na pacjentorok oszacowano na poziomie 0,87 w grupie badanej i 1,43 w grupie kontrolnej. Niższą częstość występowania w grupie kontrolnej niż w grupie badanej oszacowano również w zakresie zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia. Zbliżoną częstość występowania w obu grupach oszacowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych na pacjentorok związanych z przerwaniem leczenia, redukcją dawki i zgonem.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowana czasem leczenia – DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021, AKL wnioskodawcy)<sup>^</sup>**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1	
		Częstość występowania zdarzeń na pacjentorok	N	Częstość występowania zdarzeń na pacjentorok	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem	15,5 mies. (zakres 15,1-16,6) dla T-DXd	0,87	257	1,43	261
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia $\geq 3$ . stopnia		0,46		0,72	
Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	0,17		0,27	
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z przerwaniem leczenia		0,12		0,11	
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z redukcją dawki	0,19	0,19			
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane ze zgonem	0,02	0,03			

<sup>^</sup> Całkowita liczba lat ekspozycji chorych wynosiła 292,86 lat w przypadku T-DXd i 174,48 lat w przypadku T-DM1


## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Dodatkowe wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2022)

Poniżej przedstawiono wyniki dla I. i II. rzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu DESTINY-Breast03, raportowanych w publikacji pełnotekstowej Hurvitz 2022. Mediana okresu obserwacji wyniosła 28,4 mies. (IQR 22,1–32,9) w grupie trastuzumabu derukstekanu oraz 26,5 mies. (IQR 14,5–31,3) trastuzumabu emtanzyny.

#### SKUTECZNOŚĆ

##### **Przeżycie wolne od progresji choroby – pierwszorzędowy punkt końcowy**

Stosowanie T-DXd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą T-DM1 (w ocenie niezależnej komisji). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 28,8 miesiące w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 6,8 miesiąca (ocena niezależnej komisji), zaś związana z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 77% (HR=0,33; 95%CI:0,26; 0,43, p<0,0001).

Wskaźniki 24-mies. PFS BICR wyniosły 53,7% i 26,4% odpowiednio w grupie T-DXd i w grupie T-DM1.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rycinie nr 4.

**Tabela 32. Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2022)**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI), wartość p
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
PFS – BICR	28,4 mies. - dla T-DXd	28,8 (22,4; 37,9)	261	6,8 (5,6; 8,2)	263	0,33 (0,26; 0,43), <0,0001
PFS – ocena badacza	26,5 mies. - dla T-DM1	29,1 (23,7; n/o)	261	7,2 (6,8; 8,3)	263	0,30 (0,24; 0,38), <0,0001

Skróty: PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; BICR – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji; n/o – niemożliwe do oszacowania

##### **Przeżycie całkowite**

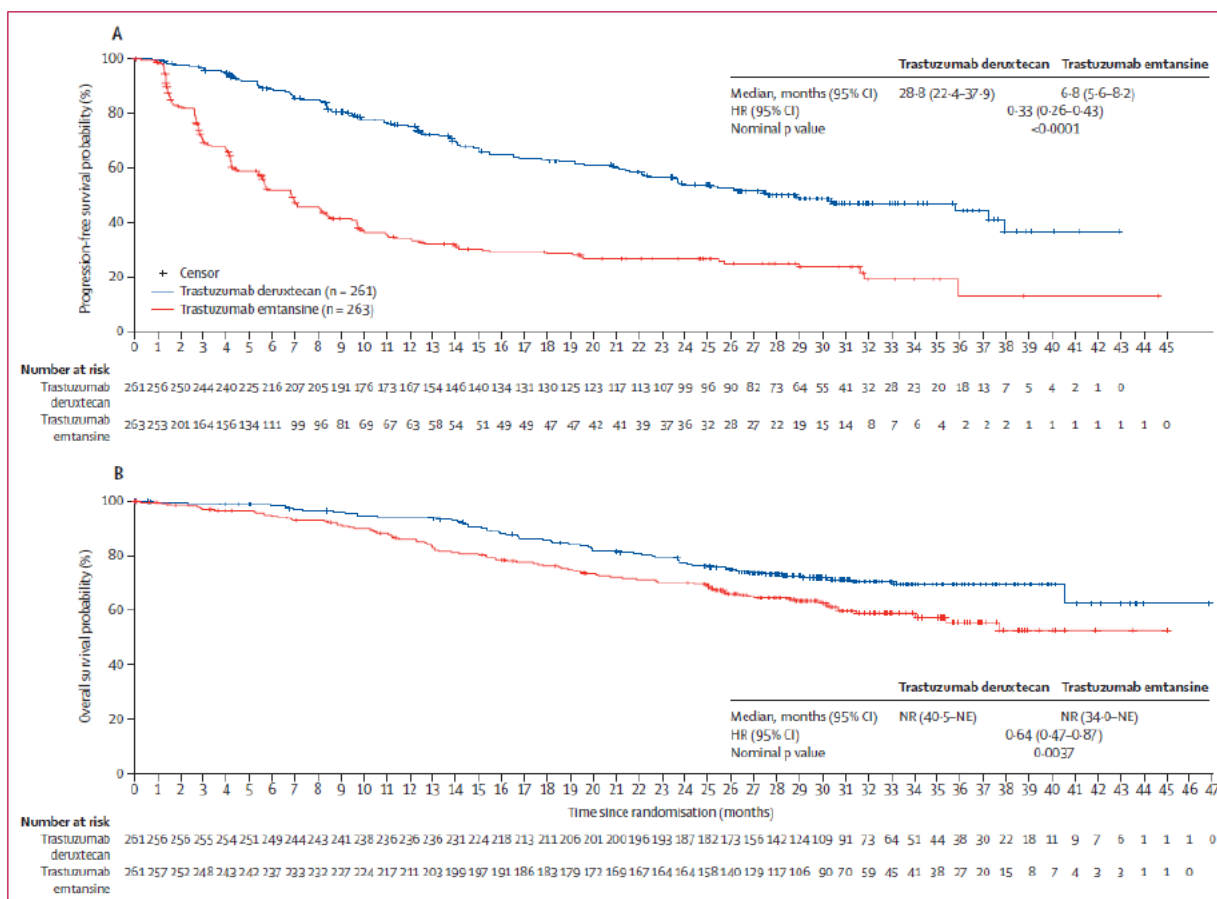
Wyniki analizy przeżycia wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię T-DXd o ok. 36% w porównaniu do T-DM1 (HR=0,64; 95%CI:0,47; 0,87, p=0,0037). Wskaźnik OS po 24-mies. wyniósł 77,4% w grupie T-DXd i 69,9% w T-DM1. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rycinie nr 4.

**Tabela 33. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2022)**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI), wartość p
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
OS – BICR	28,4 mies. - dla T-DXd 26,5 mies. - dla T-DM1	Nie osiągnięto (40,5; n/o)	261	Nie osiągnięto (34,0; n/o)	263	0,64 (0,47; 0,87), 0,0037

Skróty: n/o – niemożliwe do oszacowania, OS – przeżycie całkowite; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; BICR – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji



**Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego – badanie DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2022)**

**Odpowiedź na leczenie**

Na podstawie wyników badania Destiny-Breast03 wykazano istotnie statystycznie większą (ok. 6,8 krotnie) szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (wg oceny niezależnej komisji) w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1 (OR=6,8 (95% CI: 4,61; 10,04), p<0,001). Obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano odpowiednio u 79% chorych w grupie badanej oraz u 35% chorych w grupie kontrolnej. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd raportowano także w odniesieniu do częstości występowania CR, PRa także PD. Natomiast stabilizację choroby obserwowano IS częściej w grupie T-DM1 w porównaniu z T-DXd (OR=0,31 (95%CI: 0,2; 0,46))

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022).**

Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź na leczenie – ocena według niezależnej komisji</b>								
ORR (BICR)	205 (79)	261	92 (35)	263	6,8 (4,61; 10,04)	0,44 (0,36; 0,51)	3 (2; 3)	<0,001
CR	55 (21)		25 (10)		2,54 (1,53; 4,23)	0,12 (0,05; 0,18)	9 (6; 19)	<0,001
PR	150 (57)		67 (25)		3,95 (2,73; 5,73)	0,32 (0,24; 0,4)	4 (3; 5)	<0,001
SD	47 (18)		110 (42)		0,31 (0,2; 0,46)	-0,24 (-0,31; -0,16)	5 (7; 4)	<0,001
PD	3 (1)		47 (18)		0,05 (0,02; 0,17)	-0,17 (-0,22; -0,12)	6 (5; 9)	<0,001
Nieemożliwe do oceny	6 (2)		14 (5)		0,42 (0,16; 1,11)	-0,03 (-0,06; 0)	nd	0,07



Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N				
DCR (CR+PR+SD)	252 (96,6)		202 (76,8)		<b>8,46 (4,10; 17,44)</b>	<b>0,20 (0,14; 0,25)</b>	<b>6 (4; 8)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Skróty: T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; OR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DCR – wskaźnik kontroli choroby; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; PD – progresja choroby; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja choroby; BICR – zaślepienia, niezależna ocena centralnej komisji

### Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd raportowano w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniosła 36,6 mies. w grupie T-DXd oraz 23,8 mies. w grupie T-DM1.

Tabela 35. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Hurwitz 2022)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Podgrupa	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	P
			Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie - BICR	28,4 mies. - dla T-DXd 26,5 mies. - dla T-DM1	Ogółem	36,6 (22,4; n/o)*	261	23,8 (12,6; 34,7)	263	b/d	<0,0001

Skróty: n/o – niemożliwe do oszacowania; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; BICR – zaślepienia, niezależna ocena centralnej komisji

### BEZPIECZEŃSTWO

Mediana czasu trwania leczenia wniosła 18,2 miesiąca (IQR 9; 29,4) w grupie badanej oraz 6,9 miesiąca (IQR 2,8; 12,3) w grupie kontrolnej.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia:

- TEAE ogółem – 99,9% vs 95% (OR=12,34 (95%CI: 1,59; 95,59), NNH= 24 (95%CI: 15; 65));
- TEAE związanych z zastosowanym leczeniem – 98% vs 87% (OR=7,29 (95%CI: 2,8; 19); NNH=10 (7; 16));
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia – 21% vs 9% (OR=2,69 (95%CI: 1,61; 4,5), NNH=9 (95%CI: 6; 17));
- TEAE związanych zastosowaną terapią prowadzących do przerwania leczenia – 20% vs 7% (OR=3,55 (95%CI: 1,99; 6,34), NNH= 8 (95%CI: 6; 14));
- TEAE prowadzących do redukcji dawki – 26% vs 15% (OR=2,03 (95%CI:1,3; 3,16), NNH=9 (95CI: 6; 24));
- TEAE związanych leczeniem prowadzących do redukcji dawki – 25% vs 15% (OR=1,99 (95%CI: 1,27; 3,1); NNH=10 (95%CI: 6; 26));
- TEAE prowadzących do zmiany dawkowania – 53% vs 29% (OR= 2,74 (95% CI: 1,9; 3,93), NNH=5 (95% CI: 4; 7));
- TEAE związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zmiany dawkowania – 42% vs 17% (OR=3,48 (95%CI: 2,32; 5,22), NNH=5 (95%CI: 4; 7)).

Brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem związanych zastosowaną terapią;
- zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o  $\geq 3$  stopniu nasilenia.



**Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Hurwitz 2022)**

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N				
TEAEs	Ogółem	256 (99,6)	257	249 (95)	261	<b>12,34 (1,59; 95,59)</b>	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b>	<b>24 (15; 65)</b>	<b>0,016 – OR; 0,002 - RD</b>
	≥3	145 (56)		135 (52)		1,21 (0,85; 1,71)	0,05 (-0,04; 0,13)	n/d	0,28
TEAEs zw. z leczeniem	Ogółem	252 (98)	257	228 (87)	261	<b>7,29 (2,8; 19)</b>	<b>0,11 (0,06; 0,15)</b>	<b>10 (7; 16)</b>	<b>0,001</b>
	≥3	121 (47)		110 (42)		1,22 (0,86; 1,73)	0,05 (-0,04; 0,13)	n/d	0,26
Ciężkie TEAEs	Ogółem	65 (25)	257	58 (22)	261	1,18 (0,79; 1,78)	0,03 (-0,04; 0,1)	n/d	0,41
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem		33 (13)		20 (8)		1,78 (0,99; 3,18)	0,05 (0; 0,1)	n/d	0,05
TEAE skutkujące przerwaniem leczenia		55 (21)		24 (9)		<b>2,69 (1,61; 4,5)</b>	<b>0,12 (0,06; 0,18)</b>	<b>9 (6; 17)</b>	<b>0,001</b>
TEAE zw. z leczeniem prowadz. do przerwania leczenia		51 (20)		17 (7,0)		<b>3,55 (1,99; 6,34)</b>	<b>0,13 (0,08; 0,19)</b>	<b>8 (6; 14)</b>	<b>0,001</b>
TEAEs związane z redukcją dawki		66 (26)		38 (15)		<b>2,03 (1,3; 3,16)</b>	<b>0,11 (0,04; 0,18)</b>	<b>9 (6; 24)</b>	<b>0,001</b>
TEAEs zw. leczenie prowadzące do redukcji dawki		65 (25)		38 (15)		<b>1,99 (1,27; 3,1)</b>	<b>0,11 (0,04; 0,18)</b>	<b>10 (6; 26)</b>	<b>0,002</b>
TEAE zw. z leczeniem prowadz. do zmiany dawkowania		136 (53)		76 (29)		<b>2,74 (1,9; 3,93)</b>	<b>0,24 (0,16; 0,32)</b>	<b>5 (4; 7)</b>	<b>0,001</b>
TEAE zw. z leczeniem skutkujące zmianą dawkowania		108 (42)		45 (17)		<b>3,48 (2,32; 5,22)</b>	<b>0,25 (0,17; 0,32)</b>	<b>5 (4; 6)</b>	<b>0,001</b>

Skróty: T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; TEAE (ang. treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia

Do najczęściej raportowanych TEAE w grupie trastuzumabu derukstekan należały: nudności (77% pacjentów), wymioty (52%) oraz łysienie (40%) oraz anemia (37%). Częstość ich występowania była mniejsza w grupie trastuzumabu emtanzyny, odpowiednio: 30%, 11% i 3%, 20%. Szansa ich wystąpienia była IS wyższa w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1.

Jako najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z leczonych trastuzumabem derukstekan wskazano neutropenię (u 16% pacjentów), anemię (9%), trombocytopenię (8%). Wystąpienie powyższych zdarzeń notowano odpowiednio u 3%, 7% i 20% w grupie trastuzumabu emtanzyny. W zakresie powyższych zdarzeń niepożądanych wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy T-DXd.

**Tabela 37. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (występujące u ≥20% pacjentów) – DESTINY-Breast03 (Hurwitz 2022).**

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
Neutropenia*	Ogółem	79 (31)	257	30 (11)	261	<b>3,42 (2,15; 5,43)</b>	<b>0,19 (0,12; 0,26)</b>	<b>6 (4; 9)</b>	<b>0,001</b>
	≥3	41 (16)		8 (3)		<b>6 (2,75; 13,08)</b>	<b>0,13 (0,08; 0,18)</b>	<b>8 (6; 13)</b>	<b>0,001</b>
Niedokrwistość	Ogółem	95 (37)		51 (20)		<b>2,46 (1,65; 3,65)</b>	<b>0,18 (0,1; 0,25)</b>	<b>6 (4; 10)</b>	<b>0,001</b>

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N				
	≥3	24 (9)	257	17 (7)	261	1,48 (0,77; 2,82)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	0,23
Leukopenia	Ogółem	60 (23)		16 (6)		4,66 (2,6; 8,35)	0,17 (0,11; 0,23)	6 (5; 9)	0,001
	≥3	16 (6)		2 (<1)		8,6 (1,96; 37,78)	0,05 (0,02; 0,09)	19 (12; 44)	0,004 - OR <0,001 - RD
Trombocytopenia <sup>A</sup>	Ogółem	64 (25)		114 (44)		0,43 (0,29; 0,62)	-0,19 (-0,27; -0,11)	6 (4; 10)	0,001
	≥3	20 (8)	52 (20)	0,34 (0,2; 0,59)	-0,12 (-0,18; -0,06)	19 (6; 16)	0,001		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
Obniżenie apetytu	Ogółem	78 (30)	257	46 (18)	261	2,04 (1,35; 3,08)	0,13 (0,05; 0,2)	8 (5; 19)	<0,001
	≥3	4 (2)		1 (<1)		4,11 (0,46; 37,03)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	0,02 - OR 0,17 - RD
Obniżenia masy ciała	Ogółem	58 (23)		23 (9)		3,02 (1,8; 5,06)	0,14 (0,08; 0,2)	8 (6; 14)	<0,001
	≥3	6 (2)		2 (<1)		3,1 (0,62; 15,48)	0,02 (0,01; 0,04)	n/d	0,17 - OR 0,15 - RD
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Nudności	Ogółem	198 (77)	257	79 (30)	261	7,73 (5,22; 11,45)	0,47 (0,39; 0,54)	3 (2; 3)	<0,001
	≥3	28 (11)		1 (<1)		31,79 (4,29; 235,5)	0,11 (0,07; 0,14)	10 (7; 16)	<0,001
Wymioty	Ogółem	133 (52)		28 (11)		8,93 (5,62; 14,17)	0,41 (0,34; 0,48)	3 (3; 3)	<0,001
	≥3	4 (2)		2 (<1)		2,05 (0,37; 11,28)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	0,4
Biegunka	Ogółem	83 (32)	21 (8)	5,45 (3,25; 9,14)	0,24 (0,18; 0,31)	5 (4; 6)	<0,001		
	≥3	3 (1)	2 (<1)	1,53 (0,25; 9,23)	-0,01; 0,02)	n/d	0,64		
Zaparcia	Ogółem	96 (37)	51 (20)	2,46 (1,65; 3,65)	0,18 (0,1; 0,25)	6 (4; 10)	<0,001		
	≥3	0 (0,0)	0 (0,0)	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/d		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
Łysienie**	Ogółem	102 (40)	257	9 (3)	261	18,43 (9,06; 37,49)	0,36 (0,3; 0,43)	3 (3; 4)	<0,001
	≥3	1 (<1) <sup>##</sup>		0 (0,0)		3,06 (0,12; 75,43)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	0,49 - OR 0,48 - RD
<b>Zaburzenia ogólne</b>									
Zmęczenie	Ogółem	79 (31)	257	53 (20)	261	1,74 (1,17; 2,6)	0,1 (0,03; 0,18)	10 (6; 34)	0,007 - OR 0,006 - RD
	≥3	15 (6)		2 (0,8)		8,03 (1,82; 35,47)	0,05 (0,02; 0,08)	20 (13; 50)	0,006 - OR 0,001 - RD
Ból głowy	Ogółem	61 (24)	257	40 (15)	261	1,72 (1,1; 2,68)	0,08 (0,02; 0,15)	12 (7; 62)	0,016 - OR 0,015 - RD
	≥3	1 (<1)		0 (0,0)		3,06 (0,12; 75,43)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	0,49 - OR 0,48 - RD
<b>Badania diagnostyczne</b>									
Wzrost AspAT	Ogółem	72 (28)	257	103 (39)	261	0,6 (0,41; 0,86)	-0,11 (-0,2; -0,03)	9 (30; 6)	0,006 - OR 0,005 - RD
	≥3	2 (<1)		14 (5)		0,14 (0,03; 0,62)	-0,05 (-0,08; -0,02)	22 (14; 61)	0,009 - OR 0,002 - RD
Wzrost AlAT	Ogółem	59 (23)		83 (32)		0,64 (0,43; 0,94)	-0,09 (-0,16; -0,01)	12 (7; 83)	0,025 - OR 0,023 - RD
	≥3	4 (2)		12 (5)		0,33 (0,10; 1,03)	-0,03 (-0,06; -0,0008)	33 (17; 1192)	0,056 - OR 0,044 - RD

\*o 1. stopniu nasilenia: grupa badana = 12,5%, grupa kontrolna = 2%; o 2. stopniu nasilenia, grupa badana = 10%, grupa kontrolna = 6%; o 3. stopniu nasilenia, grupa badana = 15%, grupa kontrolna = 3%; o 4. stopniu nasilenia, grupa badana = 1%, grupa kontrolna = 0%, o 5. stopniu nasilenia – brak zgłoszeń w obu grupach

^o 1. stopniu nasilenia: grupa badana = 12%, grupa kontrolna = 8%; o 2. stopniu nasilenia, grupa badana = 5%, grupa kontrolna = 16%; o 7. stopniu nasilenia, grupa badana = 17%, grupa kontrolna = 3%; o 4. stopniu nasilenia, grupa badana = <1%, grupa kontrolna = 3%, o 5. stopniu nasilenia – brak zgłoszeń w obu grupach

\*\*Przypadki łysienia zgłoszone w trakcie badania zostały poddane ocenie klinicznej badacza. Jeden przypadek został sklasyfikowany jako zdarzenie o 3. stopniu, pomimo braku zgodności jej rozpoznania z National Cancer Institute Common Terminology Criteria.

Skróty: ILD (ang. interstitial lung disease) – śródmiąższowa choroba płuc; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; TEAE (ang. treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AIAT – aminotransferazy alaninowa.

### Śródmiąższowa choroby płuc/zapalenia płuc – zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania<sup>5</sup>

Porównanie bezpośrednio T-DXd względem T-DM1 wykazało istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących T-DXd w porównaniu do grupy T-DM1 (15% vs 8%, OR=5,66 (95%CI: 2,59; 12,37)). Mediana czasu do pojawienia się śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc wyniosła 8,1 mies. (IQR 4–2–15,0) vs 11,7 mies. (IQR 8,1–15,8) w grupie T-DM1.

Tabela 38. Śródmiąższowa choroby płuc/zapalenia płuc związana z zastosowanym leczeniem – badanie DESTINY-Breast03 (Hurwitz 2022)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N				
ILD/ zapalenie płuc związane z zastosowanym leczeniem	Ogółem	39 (5)***	257	8 (3)***	261	5,66 (2,59; 12,37)	0,12 (0,07; 0,17)	9 (6; 14)	<0,001
	1.	11 (4)		4 (2)		2,87 (0,9; 9,14)	0,03 (0; 0,06)	n/d	0,7 – OR 0,6 – RD
	2.	26 (10)		3 (1)		9,68 (2,89; 32,4)	0,09 (0,05; 0,13)	12 (8; 20)	<0,001
	3.	2 (<1)		1 (<1)		2,04 (0,18; 22,63)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	0,56 – OR 0,55 – RD
	4.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/d
	5.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/d

Skróty: ILD (ang. interstitial lung disease) – śródmiąższowa choroba płuc; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; TEAE (ang. treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Enhertu

Produkt Enhertu został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Pozwolenie zostało przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne, a korzyści z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko związane z faktem dostępności mniej wyczerpujących danych niż zwykle wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg (n= 573) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 11,3 miesiąca (zakres od 0,7 do 37,9 miesiąca).

Najczęściej występującymi (≥10%) działaniami niepożądanymi, które zgłaszano w badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu były: nudności (77,0%), zmęczenie (57,2%), wymioty (46,8%), łysienie (38,0%), neutropenia (34,6%), zaparcia (33,9%), zmniejszenie łaknienia (33,7%), niedokrwistość (32,3%), biegunka (30,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (27,4%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (24,4%), leukopenia (24,1%), trombocytopenia (23,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (22,7%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute), wersja 5.0, były neutropenia (17,5%), niedokrwistość (8,4%), zmęczenie (6,3%), nudności (6,3%), leukopenia (5,9%), trombocytopenia (5,8%),

<sup>5</sup>Ocena istotności statystycznej została przeprowadzona przez analityków Agencji



limfopenia (4,4%), hipokaliemia (4,0%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (2,8%), wymioty (2,6%), biegunka (2,1%), zapalenie płuc (1,4%), gorączka neutropeniczna (1,4%) i zmniejszenie łaknienia (1,2%). U 1,6% chorych wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,4%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności określone w ChPL Enhertu dotyczą wystąpienia: śródmiaższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, neutropenii, zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory oraz toksycznego działania na zarodek i płód

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Enhertu przedstawiono poniżej:

Tabela 39. Wykaz działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ )

Klasyfikacja układów i narządów	Trastuzumab derukstekan	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>	Bardzo często
	Zapalenie płuc	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia <sup>b</sup>	Bardzo często
	Niedokrwistość <sup>c</sup>	Bardzo często
	Leukopenia <sup>d</sup>	Bardzo często
	Limfopenia <sup>e</sup>	Bardzo często
	Trombocytopenia <sup>f</sup>	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia <sup>g</sup>	Bardzo często
	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
	Odwodnienie	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy <sup>h</sup>	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc <sup>i</sup>	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 <sup>i</sup>	Bardzo często
	Zaparcie	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej <sup>k</sup>	Bardzo często
	Niestrawność	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz <sup>l</sup>	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Bardzo często
	Wysypka	Często
	Hiperpigmentacja skóry <sup>n</sup>	Często
	Świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>o</sup>	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często



Klasyfikacja układów i narządów	Trastuzumab derukstekan	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gośćcika	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>a</sup>	Bardzo często
	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Zwiększenie poziomu fosfatazy zasadowej we krwi	Często
	Zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi <sup>f</sup>	Często
	Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem <sup>g</sup>	Często

<sup>a</sup>obejmuje grypę, choroby grypopodobne i zakażenie górnych dróg oddechowych

<sup>b</sup>obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofilii

<sup>c</sup>obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i zmniejszenie hematokrytu

<sup>d</sup>obejmuje leukopenię i zmniejszoną liczbę białych krwinek

<sup>e</sup>obejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów

<sup>f</sup>obejmuje trombocytopenię i zmniejszoną liczbę płytek krwi

<sup>g</sup>obejmuje hipokaliemię i zmniejszenie poziomu potasu we krwi

<sup>h</sup>obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i migrenę

<sup>i</sup>śródmiaższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiaższową chorobę płuc: nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 34), śródmiaższową chorobę płuc (n = 24), organizujące się zapalenie płuc (n = 4), zapalenie płuc (n = 1), zmiany w płucach (n = 1), ostrą niewydolność oddechową (n = 1), nacieki w płucach (n = 1), zapalenie naczyń chłonnych (n = 1), zwłóknienie płuc (n = 1), niewydolność oddechową (n = 4) i zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 2)

<sup>j</sup>obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądka i jelit, ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu

<sup>k</sup>obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej i pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej

<sup>l</sup>obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie gammaglutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby i nieprawidłową czynność wątroby

<sup>m</sup>obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową i wysypkę grudkowo-plamkową

<sup>n</sup>obejmuje hiperpigmentację skóry, przebarwienie skóry i zaburzenia pigmentacji

<sup>o</sup>obejmuje bóle pleców, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, ból kości, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej i dyskomfort kończyn

<sup>p</sup>obejmuje zmęczenie i astenię, złe samopoczucie i letarg

<sup>q</sup>obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 86) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 12), niewydolność serca (n = 1), zastoinową niewydolność serca (n = 1) i upośledzenie czynności lewej komory (n = 1)

<sup>r</sup>obejmuje zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię, zwiększenie poziomu bilirubiny bezpośredniej i zwiększenie poziomu bilirubiny pośredniej

<sup>s</sup>przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 11), nadwrażliwość (n = 2) i uderzenia gorąca (n = 1)

### Baza ADRReports

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń w bazie ADRReports wśród chorych leczonych trastuzumabem derukstekan (produkt Enhertu), należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia żołądka i jelit.

### WHO UMC

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

## 4.3. Komentarz Agencji

### Porównanie trastuzumabu derukstekan (T-DXd) z trastuzumabem emtanzyny (T-DM1)

W AKL wnioskodawcy porównawczą ocenę efektywności klinicznej produktu Enhertu oparto na wynikach pierwotnego, randomizowanego badania III fazy, DESTINY-Breast03, porównującego T-DXd z T-DM1 w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem i taksanami (publikacja główna Cortés 2022, data odcięcia danych: 21.05.2021 r.). Mediana okresu obserwacji wyniosła 16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd i 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1.

Dodatkowo, analitycy Agencji przedstawili dane raportowane w publikacji pełnotekstowej Hurvitz 2022 (data publikacji 7.12.2022 r.), w której przedstawiono wyniki badania DESTINY-Breast03 zaktualizowane dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 25.07.2022 r.). Mediana okresu obserwacji wyniosła 28,4 mies. (IQR 22,1–32,9) w grupie T-DXd oraz 26,5 mies. (IQR 14,5–31,3) w grupie T-DM1.

Do analizy wnioskodawcy włączono również eksperymentalne, jednoramienne, otwarte badanie II fazy DESTINY-Breast01. Niemniej, ze względu na fakt, iż badanie DESTINY-Breast03 dostarcza wyników z aktywnym komparatorem w przedmiotowej analizie odstępiono od prezentacji wyników badania bez grupy kontrolnej.

Wstępna analiza wyników badania DESTINY-Breast03 (data odcięcia danych: 21.05.2021 r.) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść T-DXd w porównaniu z T-DM1 w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (72% redukcja ryzyka progresji lub zgonu, HR=0,28 (95% CI, 0,22-0,37). Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 6,8 miesiąca. Istotnie statystycznie wyniki raportowano we wszystkich analizowanych podgrupach (m.in. podgrupach chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania; chorych wcześniej leczonych pertuzumabem; chorych stosujących uprzednio 0-1 i  $\geq 2$  linie leczenia; chorych z chorobą trzewną; chorych z dodatnim i ujemnym statusem receptora hormonalnego).

Najnowsze wyniki dotyczące PFS raportowane w publikacji Hurvitz 2022 (data odcięcia danych: 25.07.2022 r.) pozostają zgodne wynikami pierwszej analizy danych. Stosowanie T-DXd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą T-DM1 (w ocenie niezależnej komisji). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 28,8 miesięcy w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 6,8 miesiąca (ocena niezależnej komisji), zaś związaną z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 77% (HR=0,33; 95% CI:0,26; 0,43).

Zintegrowaną tabelę wynikową dotyczącą PFS raportowanego w badaniu DESTINY-Breast03 przedstawiono poniżej.

**Tabela 40. Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022, Hurvitz 2022)**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI), wartość p
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)						
PFS – ocena niezależnej komisji (BICR)	16,2 mies. - dla T-DXd 15,3 mies. - dla T-DM1	Nie osiągnięto (18,5; n/o)	261	6,8 (5,6; 8,2)	263	<b>0,28 (0,22; 0,37), &lt;0,001</b>
DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2022)						
PFS – ocena niezależnej komisji (BICR)	28,4 mies. - dla T-DXd 26,5 mies. - dla T-DM1	28,8 (22,4; 37,9)	261	6,8 (5,6; 8,2)	263	<b>0,33 (0,26; 0,43), &lt;0,0001</b>

Skróty: n/o – niemożliwe do oszacowania, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; OS – przeżycie całkowite; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; BICR – zaslepiena, niezależna ocena centralnej komisji

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania DESTINY-Breast03 jest przeżycie całkowite. Jednocześnie ze względu na niedojrzałość danych dotyczących OS (33 (12,6%) zgonów w grupie T-DXd vs 53 (20,2%) w grupie T-DM1) uwzględnionych we wstępnej analizie danych wyznaczenie median nie było jeszcze możliwe (data odcięcia danych: 21.05.2021 r.). Różnica między grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej (nie przekroczono wcześniej zdefiniowanej wartości  $p < 0,000265$  dla istotności statystycznej).

Zgodnie najnowszą analizą, wyniki analizy przeżycia wskazują na osiągnięcie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów leczonych T-DXd względem T-DM1 (HR=0,64 (95%CI: 0,47; 0,87),  $p=0,0037$ ). W grupie T-DXd odnotowano wystąpienie 72 (28%) zgonów vs 97 (37%) w grupie T-DM1. Przy czym, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Wskaźnik OS po 24-mies. wyniósł 77,4% w grupie T-DXd i 69,9% w T-DM1.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 41. Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja ogólna, badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022, Hurvitz 2022)**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI), wartość p
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)						



Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI), wartość p
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
OS – BICR	16,2 mies. dla T-DXd 15,3 mies. dla T-DM1	n/o (n/o; n/o)	261	n/o (n/o; n/o)	263	0,55 (0,36; 0,86), 0,007*
<b>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2022)</b>						
OS – BICR	28,4 mies. - dla T-DXd 26,5 mies. - dla T-DM1	Nie osiągnięto (40,5; n/o)	261	Nie osiągnięto (34,0; n/o)	263	<b>0,64 (0,47; 0,87), 0,0037</b>

Skróty: n/o – niemożliwe do oszacowania, OS – przeżycie całkowite; T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; BICR – zaślepiąca, niezależna ocena centralnej komisji

\*wynik nieistotny statystycznie, nie przekroczone wcześniej zdefiniowanej wartości  $p < 0,000265$

Spójność wyników występuje również w zakresie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej komisji. Istotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie odnotowano w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd raportowano także w odniesieniu do częstości występowania CR, PR a także PD. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie – badanie DESTINY-Breast03 (Cortés 2022, Hurvitz 2022)**

Punkt końcowy	Mediana: 16,2 mies. dla T-DXd; 15,3 mies. dla T-DM1 (Cortés 2022)			Mediana: 28,4 mies. dla T-DXd, 26,5 mies. dla T-DM1 (Hurvitz 2022)		
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
ORR	7,54 (5,08; 11,20)	0,45 (0,38; 0,53)	3 (2; 3)	6,8 (4,61; 10,04)	0,44 (0,36; 0,51)	3 (2; 3)
CR	2,00 (1,17; 3,44)	0,07 (0,02; 0,13)	15 (8; 50)	2,54 (1,53; 4,23)	0,12 (0,05; 0,18)	9 (6; 19)
PR	5,11 (3,51; 7,44)	0,38 (0,30; 0,46)	3 (3; 4)	3,95 (2,73; 5,73)	0,32 (0,24; 0,4)	4 (3; 5)
SD	0,27 (0,18; 0,41)	-0,26 (-0,33; -0,18)	4 (4; 6)	0,31 (0,2; 0,46)	-0,24 (-0,31; -0,16)	5 (7; 4)
PD	0,05 (0,02; 0,18)	-0,16 (-0,21; -0,12)	7 (5; 9)	0,05 (0,02; 0,17)	-0,17 (-0,22; -0,12)	6 (5; 9)
DCR (CR+PR+SD)	8,46 (4,10; 17,44)	0,20 (0,14; 0,25)	5 (4; 8)	8,46 (4,10; 17,44)	0,20 (0,14; 0,25)	6 (4; 8)

Skróty: T-DXd – trastuzumab derukstekan; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DCR – wskaźnik kontroli choroby; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; PD – progresja choroby; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja choroby; BICR – zaślepiąca, niezależna ocena centralnej komisji.

Obserwacje dotyczące profilu bezpieczeństwa również pozostają zgodne dla dłuższego okresu obserwacji. Mediana czasu trwania leczenia wg najnowszej analizy danych wniosła 18,2 miesiąca w grupie badanej oraz 6,9 miesiąca w grupie kontrolnej (Hurvitz 2022).

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, istotne statystyczne różnice na niekorzyść ocenianej interwencji obserwowano w zakresie częstości wystąpienia: TEAE ogółem – 99,9% vs 95%, TEAE związanych z zastosowanym leczeniem – 98% vs 87%, TEAE prowadzących do przerwania leczenia – 21% vs 9%, TEAE związanych z zastosowaną terapią prowadzących do przerwania leczenia – 20% vs 7%, TEAE prowadzących do redukcji dawki – 26% vs 15%, TEAE związanych z leczeniem prowadzących do redukcji dawki – 25% vs 15%, TEAE prowadzących do zmiany dawkowania – 53% vs 29% oraz TEAE związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zmiany dawkowania – 42% vs 17%.

Brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem związanych zastosowaną terapią; zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia.

Do najczęściej raportowanych TEAE w grupie trastuzumabu derukstekanu należały: nudności (77% pacjentów), wymioty (52%), łysienie (40%) oraz anemia (37%). Częstość ich występowania była mniejsza w grupie trastuzumabu emtanzyny, odpowiednio 30%, 11% i 3%, 20%. Szansa ich wystąpienia była IS wyższa w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1. Jako najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekan wskazano neutropenię (u 16% pacjentów), anemię (9%), trombocytopenię (8%). Wystąpienie powyższych zdarzeń notowano odpowiednio u 3%, 7% i 20% w grupie trastuzumabu emtanzyny. W zakresie powyższych zdarzeń niepożądanych wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy T-DXd.

Zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania stanowi wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc. Porównanie bezpośrednie T-DXd względem T-DM1 wykazało istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących T-DXd w porównaniu do grupy T-DM1 (15% vs 8%, OR=5,66 (95%CI: 2,59; 12,37), oszacowanie analityków Agencji).

Wyniki analizy bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy, przedstawiono w oparciu o dane raportowane do daty pierwszego odcięcia danych. Ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu T-DXd był ponad dwukrotnie dłuższy niż w ramieniu T-DM1, wnioskodawca w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpił od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. Wskazano, iż *w przypadku istnienia tak dużych różnic w czasie trwania leczenia w badaniach klinicznych, bardziej adekwatnym parametrem pozwalającym ocenić profil bezpieczeństwa terapii jest wskaźnik wyrażony jako liczba zdarzeń na pacjentorok. Pozwala ona bowiem odnieść do siebie liczbę zdarzeń niepożądanych, które wystąpiłyby w trakcie takiego samego okresu obserwacji.*

Niemniej jednak, w ramach przedmiotowego opracowania analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych, uznając za zasadne omówienie wykazanych różnic między analizowanymi grupami. Przy czym, należy podkreślić, iż znacząca różnica w czasie trwania leczenia stanowi ograniczenie w zakresie wnioskowania o ich istotności.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersjami elektronicznymi analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce trastuzumabu derukstekanu (Enhertu) w leczeniu chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) oraz dodatkowo analiza konsekwencji kosztów (CCA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję (trastuzumab derukstekan, T-DXd) porównywano z wybranymi komparatorami: trastuzumabem emtanzyny (T-DM1), lapatynibem z kapecytabiną (LAP+KAP), chemioterapią: winorelbina (WIN) oraz kapecytabiną (KAP).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorca).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Wnioskodawca wskazuje, że dla porównania interwencji z chemioterapią (KAP i WIN) właściwy będzie horyzont 25-letni (ze względu na stosowanie tych terapii w ostatniej linii leczenia – *oczekiwane przeżycie chorych jest krótsze*), zaś dla porównania z T-DM1 oraz LAP+KAP przyjęto horyzont 40-letni.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

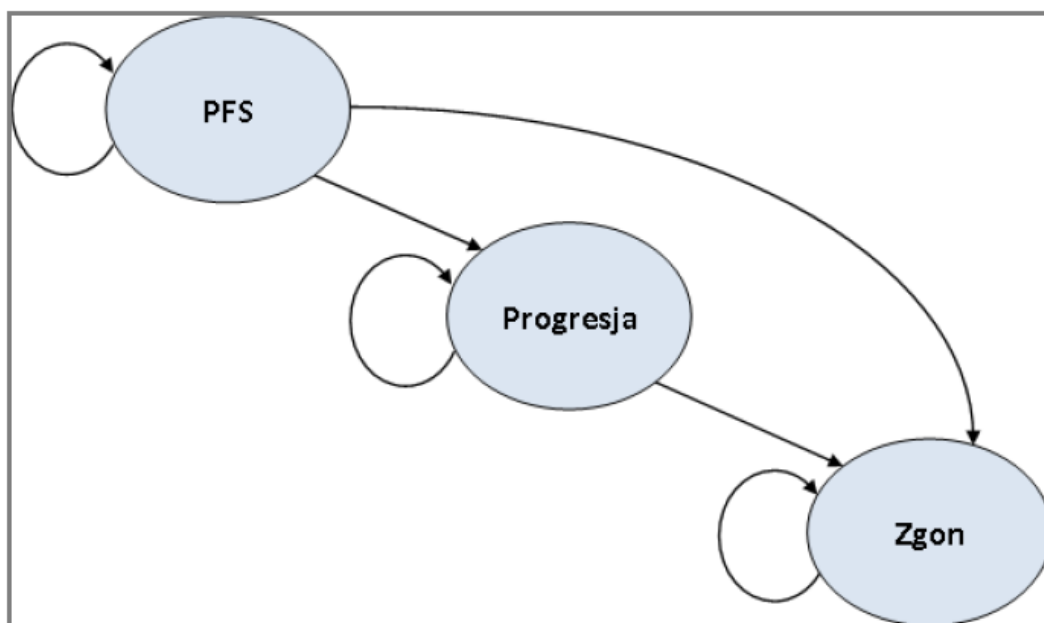
##### Model

W analizie wykorzystano dwa niejednorodne, globalne modele Markowa dostosowane do warunków polskich:

- model porównujący T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP, oparty na wynikach badania DESTINY-Breast03 (bezpośrednie porównanie T-DXd z T-DM1) oraz na [redacted];
- model porównujący T-DXd z chemioterapią (ChT; WIN i KAP), oparty na wynikach badania DESTINY-Breast01 (jednoramienne badanie dla T-DXd) oraz na [redacted].

Modele są spójne w zakresie konstrukcji oraz podstawowych założeń, jednak ze względu na uwzględnienie populacji na różnych etapach leczenia, dla niektórych parametrów konieczne było przyjęcie odmiennych założeń.

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej uznano, że prawdopodobieństwo progresji choroby i zgonu chorego nie są stałe w czasie. Niejednorodne modele Markowa przedstawione przez wnioskodawcę odpowiadają takiemu przebiegowi choroby, ponieważ wykorzystana w nich macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.



Rysunek 5. Struktura modeli uwzględnionych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

#### Model porównujący T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, określonym na 40 lat (w tym momencie >99% pacjentów w ramieniu interwencji przeszło do stanu ZGON). Maksymalny modelowany wiek to 94 lata. Model wykonano w programie MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono trzy stany:

- brak progresji choroby (PFS);
- progresja choroby (PROG);
- zgon (ZGON).

Długość cyklu w modelu wynosi 3 tygodnie, zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu założono prawdopodobieństwa przejść między stanami dla wybranych interwencji wyznaczone przy pomocy funkcji parametrycznych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 6.1.

### Model porównujący T-DXd z ChT

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, określonym na 25 lat (w tym momencie >99% pacjentów w ramieniu interwencji przeszło do stanu ZGON). Maksymalny modelowany wiek to 81 lat. Model wykonano w programie MS Excel 365.

W modelu uwzględniono trzy stany:

- brak progresji choroby (PFS);
- progresja choroby (PROG);
- zgon (ZGON).

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu założono prawdopodobieństwa przejść między stanami dla wybranych interwencji wyznaczone przy pomocy funkcji parametrycznych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 6.2.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### **Skuteczność kliniczna**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z dwóch badań dla T-DXd (jednoramienne DESTINY-Breast01 oraz randomizowane DESTINY-Breast03 z komparatorem T-DM1) oraz

Najważniejsze wnioski przedstawiono w rozdz. 4.3. niniejszej analizy. Źródła danych uwzględnionych w modelowaniu opisano powyżej (rozdz. 5.1.1.).

### **Uwzględnione koszty**

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 7):

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia paliatywnego.



**Koszty leków**

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Enhertu będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej i wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.9 – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 43. Koszty wnioskowanej technologii**

Opakowanie	CZN (zł)	UCZ (zł)	CHB (zł)	WLF (zł)

\* dawkowanie: wlew dożylny 5,4 mg/kg raz na 3 tyg.

Zgodnie z ChPL Enhertu zalecana dawka trastuzumabu derukstekan wynosi 5,4 mg/kg m.c. podawana we wlewie dożylnym raz na trzy tygodnie. W obliczeniach przyjęto masę ciała pacjentów 62,4 kg na podstawie badania DESTINY-Breast03, ze względu na brak takich danych dla polskiej populacji chorych.

Produkty lecznicze wskazane jako komparatory są finansowane w ramach programu lekowego B.9 oraz w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są pacjentom bezpłatnie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Koszty komparatorów [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.]**

Substancja czynna	Opakowanie	CZN (zł)	UCZ (zł)	CHB (zł)	WLF (zł)
Trastuzumab emtanzyna	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku	7 186,00	7 760,88	8 148,92	8 148,92
	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku	11 498,00	12 417,84	13 038,73	13 038,73
Lapatynib	Tyverb, tabl. powl., 250 mg, 140 tabl.	5 979,16	6 457,49	6 780,36	6 780,36
	Tyverb, tabl. powl., 250 mg, 70 tabl.	2 989,58	3 228,75	3 390,19	3 390,19
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg, 60 tabl.	69,00	74,52	78,25	68,04
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg, 60 tabl.	138,00	149,04	156,49	136,08
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg, 120 tabl.	400,00	432,00	453,60	453,60
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg, 60 tabl.	59,25	63,99	67,19	67,19
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg, 120 tabl.	395,00	426,60	447,93	447,93
	Ecansya, tabl. powl., 150 mg, 60 tabl.	80,00	86,40	90,72	67,19
Ecansya, tabl. powl., 500 mg, 120 tabl.	533,33	576,00	604,80	447,93	
Winorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 amp. 1 ml	450,80	486,86	511,20	511,20
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 amp. 5 ml	2 254,00	2434,32	2 556,04	2556,04
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol. 1 ml	200,00	216,00	226,80	226,80
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol. 5 ml	1 000,00	1080,00	1 134,00	1 134,00
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 1 ml	30,00	32,40	34,02	22,68
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	150,00	162,00	170,10	113,40
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 1 ml	20,00	21,60	22,68	22,68
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	100,00	108,00	113,40	113,40
	Vinorelbine Alvogen/ Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps.	116,40	125,71	132,00	132,00

Substancja czynna	Opakowanie	CZN (zł)	UCZ (zł)	CHB (zł)	WLF (zł)
	Vinorelbine Alvogen/ Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps.	174,60	188,57	198,00	198,00
	Vinorelbine Alvogen/ Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg, 1 kaps.	465,60	502,85	527,99	527,99
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps.	156,81	169,35	177,82	132,00
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps.	235,21	254,03	266,73	198,00

Zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych dawkowanie komparatorów wygląda następująco:

- trastuzumab emtanzyna – stosowany w monoterapii, podawany we wlewie dożylnym w dawce 3,6 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie;
- lapatynib+kapecytabina – LAP stosowany w skojarzeniu z KAP, LAP podawany doustnie w dawce 1250 mg raz na dobę, w leczeniu ciągłym, KAP podawana doustnie w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. raz dobę, przyjmowane w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin, w dniach 1-14 w cyklach 21 dniowych;
- winorelbina – stosowana w monoterapii, podawana we wlewie dożylnym lub doustnie w dawce 25-30 mg/m<sup>2</sup> pc. raz w tygodniu;
- kapecytabina – stosowana w monoterapii, podawana doustnie w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, przez 14 dni, następnie 7-dniowa przerwa.

W obliczeniach przyjęto masę ciała (m.c.) pacjentów 62,4 kg oraz powierzchnię ciała (p.c.) 1,65 m<sup>2</sup> na podstawie badania DESTINY-Breast03, ze względu na brak takich danych dla polskiej populacji chorych.

W analizie uwzględniono koszty komparatorów w przeliczeniu na 1 mg substancji raportowanych w Sprawozdaniu z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. (Uchwała Nr 19/2022/IV) oraz danych z Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2022 r., szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45. Koszty 1 mg substancji uwzględnione w analizie

Substancja	Koszt 1 mg (zł)
Trastuzumab emtanzyna	42,54
Lapatynib	0,14
Kapecytabina	0,003
Winorelbina – koncentrat do infuzji	2,04*
Winorelbina – kapsułki	4,50

\* wnioskodawca wskazuje, iż w analizie konserwatywnie przyjęto niższy koszt winorelbiny w postaci koncentratu do infuzji

#### Koszty podania leków

W analizie przyjęto, że koszty świadczeń związanych z przepisaniem i podaniem leków rozliczane będą w ramach następujących świadczeń:

- podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii: leki z grupy chemioterapii; pomimo dostępności doustnej postaci leków przyjęto, że chorzy będą odbywać cotygodniowe wizyty kontrolne ze względu na wysoką toksyczności terapii;
- przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: leki stosowane w ramach programu lekowego.

Uwzględniono koszty świadczeń pochodzące z Zarządzenia Nr 171/2021/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz z Zarządzenia Nr 167/2021/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 46. Koszty świadczeń związanych z podaniem leków uwzględnione w analizie**

Świadczenie	Wycena (zł)
podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

**Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia**

Roczny koszt okresowej oceny skuteczności ChT w wysokości 1 622,40 zł wyznaczono na podstawie:

- jednorazowego kosztu świadczenia 5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii na podst. Zarządzenia Nr 171/2021/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii: 270,40 zł;
- założenia, że okresowa ocena skuteczności będzie się odbywać nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące – przyjęto średnio ocenę co 2 miesiące.

Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym wynoszący 3 273,00 zł przyjęto w oparciu o wycenę świadczenia 5.08.08.0000014 Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi zgodnie z Zarządzeniem Nr 167/2021/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Ponadto na podstawie istniejącego i wnioskowanego programu lekowego określono częstość wizyt i badań u pacjentów w ramach monitorowania stanu zdrowia. Koszt wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 47. Koszty monitorowania chorych uwzględnione w analizie**

Badanie/wizyta	Liczba badań w roku	Lista	Kod i nazwa grupy JGP/ produktu rozliczeniowego	Koszt 1 badania [zł]	Koszt badań w roku [zł]
<b>Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 miesiące</b>					
Morfologia krwi z rozmazem*	4	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	300,00
Stężenie kreatyniny	4		W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	176,00
Aktywność AIAT	4		W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	300,00
Aktywność AspAT					
Stężenie bilirubiny					
<b>Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy</b>					
USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie <sup>^</sup>	2	W2	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	150,00
<b>Koszty razem:</b>					<b>926,00</b>

\* w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu

<sup>^</sup> w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem

**Koszty kolejnej linii leczenia**

Przyjęto następujące założenia dot. kolejnej linii leczenia w zależności od modelu:

- w modelu porównującym T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP pacjenci mogą stosować kolejną linię leczenia;
- w modelu porównującym T-DXd z chemioterapią pacjenci nie stosują kolejnej linii leczenia, mogą otrzymać leczenie paliatywne.

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów leków i ich podania oraz założone odsetki pacjentów, którzy mogliby zastosować wybrane linie leczenia po uprzednim zastosowaniu T-DXd, T-DM1 i LAP+KAP.



Tabela 48. Koszty kolejnych linii leczenia uwzględnione w analizie



\* koszty obliczony na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.

Tabela 49. Koszty kolejnych linii leczenia uwzględnione w analizie



#### Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Zarządzenia Nr 158/2021/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Poniżej przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę ostateczne koszty (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 7.5).

Tabela 50. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia (zł)		Źródło danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00		W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Anemia	3 610,23		wycena grup JGP S05, S06 oraz S07 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
Neutropenia	4 777,39	4 785,92	wycena grupy JGP S07 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c); koszty substancji przyjęto na podstawie Wykazu leków refundowanych
Nudności	1.-2. stopnia	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
	3.-4. stopnia	1 830,00	wycena grupy JGP F46 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
Zmęczenie	nd		Na podst. publikacji Ługowska 2012 przyjęto, że zmęczenie nie wymaga leczenia
Leukopenia	75,00		W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Duszności	3 476,00		wycena grupy JGP P04 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
Gorączka neutropeniczna	1 722,79		wycena grup JGP S55E oraz S55F zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie <sup>^</sup>	1 841,04	1 848,40	wycena grup JGP E61 oraz E62 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c); koszty substancji przyjęto na podstawie Wykazu leków refundowanych
Śródmiąższowa choroba płuc	3 379,47		wycena grup JGP D18, D47 oraz D48 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)



Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia (zł)		Źródło danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Zmniejszona frakcja wyrzutowa	2 305,93		wycena grup JGP E56 oraz E57 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
Zapalenie płuc	3 379,47		wycena grup JGP D18, D47 oraz D48 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
Wymioty	1 830,00		wycena grupy JGP F46 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
Neuropatia	1 771,00		wycena grupy JGP A31 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
Biegunka	1.-2. stopnia	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
	3.-4. stopnia	1 830,00	wycena grupy JGP F46 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)
PPE – zespół erytrodyzestenzji dłoniowo-podeszwowej	44,00		W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	75,00		W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	75,00		W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Wysypka	44,00		W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

^ w przypadku pogorszenia objawów i nieskuteczności leczenia wskazane jest wszczęcie kardiowertera (defibrylatora): koszt na podst. wyceny grupy JGP E34 (tożsamy dla obu perspektyw) oszacowano na 21 896,00 zł

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykorzystane do wyliczenia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie danych:

- w modelu porównującym T-DXd vs T-DM1, T-DXd vs LAP+KAP:
  - z badania DESTINY-Breast03 dla T-DXd i T-DM1;
  - na podst. ██████████ dla LAP+KAP;
- w modelu porównującym T-DXd vs WIN, T-DXd vs KAP:
  - z badania DESTINY-Breast01 dla T-DXd;
  - z publikacji Sim 2019 dla WIN;
  - z publikacji Blum 2001 dla KAP.

Skróconą tabelę zawierającą odsetki poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 16.4.

#### Koszty leczenia paliatywnego

W analizie przyjęto, że opiekę paliatywną chorzy będą otrzymywać przez ostatni tydzień życia. Dzienny koszt osobodnia wyznaczono jako średni koszt z trzech świadczeń (na podst. danych z Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna):

- osobodzień na oddziale medycyny paliatywnej/ w hospicjum stacjonarnym;
- osobodzień na oddziale medycyny paliatywnej/ w hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo;
- osobodzień na oddziale medycyny paliatywnej/ w hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo.

Koszt ten oszacowano na 446,71 zł.

## Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelach określono na podstawie:

- w modelu porównującym T-DXd vs T-DM1, T-DXd vs LAP+KAP:
  - badania DESTINY-Breast03 dla T-DXd i T-DM1;
  - publikacji Lloyd 2006 dla LAP+KAP;
- w modelu porównującym T-DXd vs WIN, T-DXd vs KAP:
  - badania DESTINY-Breast03 dla T-DXd (wartość przyjmowana jedynie na czas trwania terapii, następnie przyjmowano wartości z publikacji Lloyd 2006);
  - publikacji Lloyd 2006 dla WIN i KAP.

Tabela 51. Wartości użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelach wnioskodawcy

Stan zdrowia			LAP+KAP		
<b>Model porównujący T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP</b>					
Brak progresji			0,715		
Progresja			0,443		
<b>Model porównujący T-DXd z WIN i KAP</b>					
Brak progresji (w trakcie leczenia)					
Brak progresji (po leczeniu)					
Progresja					

Dla zgonu przyjęto zerową wartość użyteczności.

Szczegółowe informacje przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 6.1.2. i 6.2.2.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA: T-DXd vs T-DM1, T-DXd vs LAP+KAP

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej dla porównania T-DXd vs T-DM1, T-DXd vs LAP+KAP

Parametr			
<b>Perspektywa NFZ</b>			

CUA: T-DXd vs WIN, T-DXd vs KAP

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej dla porównania T-DXd vs WIN, T-DXd vs KAP

Parametr			
Perspektywa NFZ			
	X		
	X		

Wyniki dla analizy konsekwencji kosztów (CCA) znajdują się w AE wnioskodawcy, rozdz. 9.2.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>6</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[redacted]

zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. Oszacowane wartości progowe [redacted]

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości T-DXd nad komparatorem T-DM1, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

#### Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej testowano możliwe scenariusze dla następujących porównań między interwencją a wybranymi komparatorami w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 10):

<sup>6</sup> 175 926 zł

[REDACTED]

weryfikujące wpływ zmian wartości parametrów obarczonych największą niepewnością i prawdopodobnie mających największy wpływ na wyniki:

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia T-DXd jest terapią [REDACTED] od komparatorów i równocześnie jest [REDACTED] (w obu rozważanych perspektywach). Największy wpływ na wyniki wszystkich przeprowadzonych porównań w obu perspektywach mają scenariusze zakładające [REDACTED]

**Analiza wielokierunkowa**

W ramach analizy wielokierunkowej testowano parametry [REDACTED] – szczegółowe informacje przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 11. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 54. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami pochodzącymi z wielokierunkowej analizy wrażliwości**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 55. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Tak. Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji (CCA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym. Dla porównania interwencji z chemioterapią przyjęto horyzont 25-letni, natomiast dla porównania z trastuzumabem emtanzyny i lapatynibem z kapecytabiną przyjęto horyzont 40-letni. W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że ze względu na wnioskowane wskazanie, obejmujące chorych z chorobą przerzutową po co najmniej 1 linii leczenia (a więc o niekorzystnym rokowaniu), takie horyzonty czasowe wydają się niezasadne i konieczne jest przetestowanie krótszych horyzontów czasowych w ramach analizy wrażliwości. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż wnioskowana terapia istotnie wydłuża PFS i OS w porównaniu do dotychczas

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		stosowanych leków, w analizowanych modelach ekonomicznych dot. zaawansowanego i przerzutowego raka piersi przyjmuje się dożywni horyzont czasowy, a ponadto w ocenie NICE* przyjęto 40-letni horyzont. Należy jednak zwrócić uwagę, że dla porównania T-DXd vs T-DM1 w PBAC testowano 15-letni horyzont czasowy (wskazując, że 5-letnie wskaźniki przeżycia wynoszą $\geq 25\%$ ), a w CADTH 25-letni (ankietowani w raporcie eksperci kliniczni uznali za niewłaściwą ekstrapolację danych z krótkoterminowych badań na 25-letni horyzont czasowy). Równocześnie istotne jest, że czas obserwacji w badaniach był stosunkowo krótki – dane na dłuższy horyzont czasowy były modelowane, a wyniki analizy wrażliwości wskazują na znaczący wpływ wyboru krzywych dopasowania na uzyskiwane wyniki.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową oraz wielokierunkową.

\* NICE 2021 Trastuzumab deruxtecán for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [TA704] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704>

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.
- Ze względu na złożoność problemu zdrowotnego oraz uwzględnianie leczenia chorych na różnych liniach Analizę ekonomiczną oparto o dwa dostosowane do warunków polskich niejednorodne modele Markowa otrzymane od Wnioskodawcy:
  - model porównujący T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP bazujący na wynikach badania Destiny-Breast03 bezpośrednio porównującego T-XDd z T-DM1, zaś porównanie z LAP+KAP wykonano w oparciu o [redacted];
  - model porównujący T-DXd z WIN i KAP bazujący na wynikach badania Destiny-Breast01. Model ten oparto o [redacted].

W zakresie konstrukcji i podstawowych założeń oba modele globalne są spójne, niemniej jednak, ponieważ w modelach uwzględniono populacje chorych na różnym etapie leczenia, w odniesieniu do części parametrów konieczne było przyjęcie odrębnych założeń.

- Pewne ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną oraz chemioterapiami [redacted]
- Dolączone do analizy arkusze kalkulacyjne umożliwiają uwzględnienie dodatkowych komparatorów, stąd w kilku miejscach pojawiają się w komórkach wartości sugerujące, że modele generują niepoprawne wartości, jednakże są to symbole zastępcze i nie stanowią one błędów.



#### Komentarz analityków Agencji:

W dn. 7.12.2022 r. (po dacie złożenia wniosku refundacyjnego) opublikowano publikację Hurvitz 2022 zawierającą aktualizację wyżej wymienionych danych – szczegóły dot. wyników badania zostały przedstawione w rozdz. 4.2.2.2. AWA.

#### Dodatkowe ograniczenia

- W piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że w modelu *brak jest możliwości powrotu do stanu wolnego od progresji po zastosowaniu kolejnych linii leczenia, co wydaje się nie być zgodne z wynikami badań klinicznych*. Wnioskodawca podkreślił, iż w modelu *uwzględniano kosztowe konsekwencje stosowania przez chorych kolejnych linii leczenia, natomiast uwzględnienie dodatkowych efektów zdrowotnych mogłoby jedynie zniekształcić wynik zdrowotny ocenianej interwencji vs. komparatory*. *Należy zauważyć, że analogiczny model trójstanowy (bez możliwości powrotu chorych do stanu bez progresji) wykorzystano m.in. w analizach przygotowanych w ramach oceny technologii medycznych stosowanych w zaawansowanym i przerzutowym raku piersi na potrzeby:*
  - AOTMiT m.in. dla trastuzumabu emtanzyny;
  - NICE m.in. dla trastuzumabu derukstekanu, trastuzumabu emtanzyny, tukatynibu oraz lapatynibu i trastuzumabu.
- W pliku Excel zawierającym model dla T-DXd w porównaniu do ChT przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, nie podpisano jednak, do którego z komparatorów odnoszą się poszczególne tabele i wykresy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- *Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badań klinicznych związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.*
- *Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie:*
  - *DESTINY-Breast03: użyteczności dla T-DXd oraz T-DM1;*
  - *publikacji Lloyd 2006: dla LAP+KAP, WIN, KAP.*

*Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia chorych w badaniu DESTINY-Breast01, dlatego dla T-DXd w porównaniu z chemioterapiami przyjęto wartości z badania DESTINY-Breast03. Jednak, aby nie zaważyć efektu zdrowotnego w ramieniu interwencji przyjęto tę wartość jedynie w czasie trwania terapii T-DXd, a następnie przyjmowano wartości z publikacji Lloyd 2006, czyli takie same jak w ramieniu WIN i KAP.*

- *W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.*

#### Dodatkowe ograniczenia:

- *Odnaleziono rekomendacje innych agencji HTA, m.in. kanadyjskiej, z których część uwag można odnieść również do niniejszej analizy, ze względu na przyjęcie przez wnioskodawcę analogicznych założeń. W uzasadnieniu warunkowo pozytywnej rekomendacji refundacyjnej CADTH z sierpnia 2022 r. wskazano szereg ograniczeń związanych z analizą ekonomiczną. Przede wszystkim podkreślono niedojrzałość danych OS z badania DESTINY-Breast03. Kolejnym ograniczeniem było wykorzystanie danych z badania EMILIA do długoterminowej ekstrapolacji oszacowania OS (powyżej czasu obserwacji z badania DESTINY-Breast03). Wskazano, że zdaniem ekspertów klinicznych, wyników badania EMILIA nie można uogólniać na populację z badania DESTINY-Breast03 ze względu na różnice między populacjami związane z wcześniejszym leczeniem. Ponadto wskazano, że sponsor przeszacował korzyści w zakresie OS dla 25-letniego horyzontu czasowego. Podkreślono również, że model*

ekonomiczny załączony do analiz był mało przejrzysty i elastyczny, przez co CADTH nie mógł w pełni zweryfikować jego wyników.

- W AE wnioskodawcy w rozdziale 7.5.10. napisano, że w przypadku leczenia wymiotów koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego wyznaczono w zależności od stopnia nasilenia, jednak w oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszt leczenia szpitalnego tj. wycenę grupy JGP F46 Choroby jamy brzusznej.
- W pliku Excel zawierającym model dla T-DXd w porównaniu do T-DM1 lub LAP+KAP przedstawiono i uwzględniono w obliczeniach koszty leczenia zdarzenia niepożądanego zmniejszenie liczby płytek krwi, natomiast nie przedstawiono tej informacji w pliku tekstowym analizy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przedstawił wyniki walidacji wewnętrznej (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 12.1).

#### Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. Odnaleziono analizę ekonomiczną NICE 2021, jednak wnioskodawca wskazuje, że populacja oceniana w tym opracowaniu nie pokrywa się z populacją w niniejszej analizie (analiza NICE dotyczyła pacjentów z HER2-dodatnim nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach anty-HER2), ponadto analizy oparto na danych z badania DESTINY-Breast01 dla krótszego okresu obserwacji.

W procesie weryfikacji zidentyfikowano analizy ekonomiczne innych agencji HTA dla T-DXd dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Opis rekomendacji kanadyjskiej przedstawiono w rozdz. 5.3.1. AWA (dla porównania T-DXd vs T-DM1 oszacowano inkrementalne QALY na poziomie 0,79 oraz ICER 274 875 USD/QALY, uznając terapię za nieefektywną kosztowo), poniżej przedstawiono wybrane argumenty z rekomendacji australijskiej.

Rekomendacja wydana przez PBAC w lipcu 2022 roku była negatywna. W uzasadnieniu wskazano, że przedstawione dowody wskazywały na znaczną korzyść kliniczną w zakresie PFS, co prawdopodobnie przełoży się na poprawę OS (wyniki dla OS przedstawione w ramach złożonych analiz były niedojrzałe). Zaznaczono, że niedostatecznie uzasadniono twierdzenie o równoważnym bezpieczeństwie między T-DXd a T-DM1, a nawet stwierdzono, że T-DXd prezentował gorszy profil bezpieczeństwa (np. dłuższe przerwy w leczeniu, redukcje dawek, zapalenia płuc – działanie niepożądane o dużym znaczeniu, ze względu na kosztowne leczenie i monitorowanie), przy czym możliwe jest opanowanie działań niepożądanych modyfikacją dawki leku. Podkreślono, że przedstawiony ICER jest bardzo wysoki i prawdopodobnie niedoszacowany, ze względu na optymistyczną ekstrapolację. Szacowano, że do osiągnięcia opłacalności terapii konieczne byłoby znaczne obniżenie ceny leku.

Ponadto odnaleziono trzy publikacje oceniające efektywność kosztową T-DXd na podstawie badania DESTINY-Breast03 w USA i Chinach (w postaci abstraktu: Wang 2022 oraz publikacje pełnotekstowe: Yang 2022 i Zhu 2022). We wszystkich analizach podkreślano ograniczenia pierwotnych badań oraz zastosowanych modeli ekonomicznych. Ponadto zastosowanie różnych założeń (np. inne źródła danych dla użyteczności) oraz różnice w systemach finansowania ochrony zdrowia powodują duże różnice w ocenie efektywności kosztowej. Autorzy podkreślają, że istotny wpływ na ostateczny wynik analiz ma wysoka cena leku. W publikacji Wang 2022 autorzy wskazują niskie prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w USA (wykazano, że T-DXd spowodował poprawę QALY o 3,90 w porównaniu do T-DM1, ICER wyniósł 220 533 USD/QALY), natomiast w publikacjach Yang 2022 (stosowanie T-DXd w miejsce T-DM1 generuje dodatkowe 1,672 QALY) i Zhu 2022 (stosowanie T-DXd w miejsce T-DM1 generuje dodatkowe 0,73 QALY) autorzy uznali, że w USA lek może być efektywny kosztowo (ICER odpowiednio 13 342 USD/QALY oraz 82 112 USD/QALY), natomiast w Chinach nie (ICER odpowiednio 186 017 USD/QALY oraz 305 041 USD/QALY).

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, iż dokonano oceny zgodności modelu z *bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań*. (...)

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów niezależnie dla porównania między trastuzumabem derukstekanem (T-DXd) a wybranymi komparatorami: trastuzumabem emtanzyny (T-DM1), lapatynibem z kapecytabiną (LAP+KAP), chemioterapią: winorelbina (WIN) oraz kapecytabiną (KAP). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w dożywotnim horyzoncie czasowym (25-letni dla porównania z chemioterapią oraz 40-letni dla porównania z T-DM1 oraz LAP+KAP).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce:

[Redacted text block]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (175 926 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[Redacted text block]

zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. Oszacowane wartości progowe są

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia T-DXd jest terapią

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

Wskazano szereg ograniczeń analizy ekonomicznej, z których najważniejsze dotyczy, aczkolwiek należy zwrócić

uwagę, że 7.12.2022 r. opublikowano badanie Hurvitz 2022, prezentujące wyniki badania DESTINY-Breast03 w dłuższym okresie obserwacji (szczegóły w rozdz. 4.2.2.2. AWA).



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było *oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Enhertu (T-DXd, trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (za początek analizy przyjęto 1.09.2022 r.).

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi leczeni w ramach II, III lub IV linii, a więc chorzy diagnozowani *de novo* z przerzutami oraz chorzy pierwotnie operacyjni, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Enhertu we wnioskowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Enhertu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. liczebności populacji, udziałów w rynku.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, tj. chorzy z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi stosujący terapię w ramach w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia, określono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, dostępnej literatury, statystyk NFZ oraz [redacted].

##### Chorzy zdiagnozowani w stadium przerzutowym

Wnioskodawca na podstawie danych KRN przeprowadził prognozę liczby pacjentów chorych na raka piersi na lata 2019-2023, na podstawie danych literaturowych przyjął odsetki pacjentów z HER2+ rakiem piersi oraz odsetki pacjentów diagnozowanych w stadium III i IV, dzięki czemu oszacowano liczbę pacjentów z przerzutowym HER2+ rakiem piersi w stadium III i IV.

Tabela 56. Liczba pacjentów z przerzutowym HER2+ rakiem piersi w stadium III i IV


Pacjenci		Liczebność	Źródło
A	Liczba pacjentów z rakiem piersi (ICD-10 C50)		prognoza na 2022 r. podst. danych KRN (1999 r. – 2018 r.)
B	Odsetek chorych z HER2+ rakiem piersi	20%	Kruszwicka 2015
C	Liczba pacjentów z HER2+ rakiem piersi		A x B
D	Odsetek pacjentów diagnozowanych w momencie stadium III i IV	20%	Lopez-Garcia 2020
E	Liczba pacjentów z rakiem piersi HER2+ przerzutowym diagnozowanych w momencie stadium III i IV		C x D

Na dalszym etapie oszacowań założono, że odsetek chorych [redacted] odsetek pacjentów stosujących terapię T-DM1 w II linii leczenia wynosi [redacted], natomiast LAP+KAP [redacted] (statystyki NFZ). Wnioskodawca przyjął, że do III linii leczenia kwalifikuje się około 50% pacjentów (AWA Kadcyła), natomiast do IV linii [redacted]. Szczegóły przedstawia poniższy wykres.



#### Chorzy, którzy stosowali leczenie okołoperacyjne

Na podstawie AWA Kadcyła 2020 wnioskodawca przyjął, że do programu lekowego B.9 po leczeniu operacyjnym kwalifikuje się ok. 1250 chorych. [redacted]



Wnioskodawca wskazał również, iż w przypadku populacji chorych leczonych okołoperacyjnie możliwe są dwie ścieżki leczenia: otrzymanie najpierw terapii PERT+TRA+DOC lub TRA+Chemo, a następnie leczenie T-DM1/LAP+KAP, lub otrzymanie od razu terapii T-DM1/LAP+KAP.



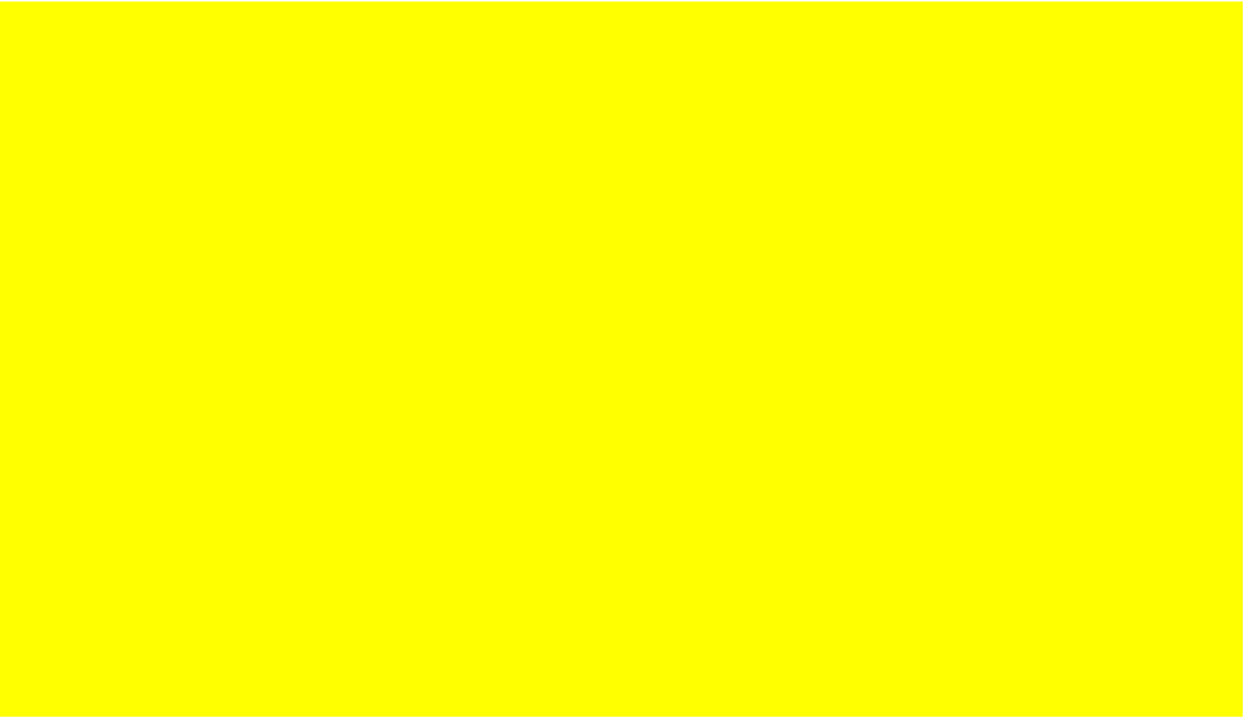

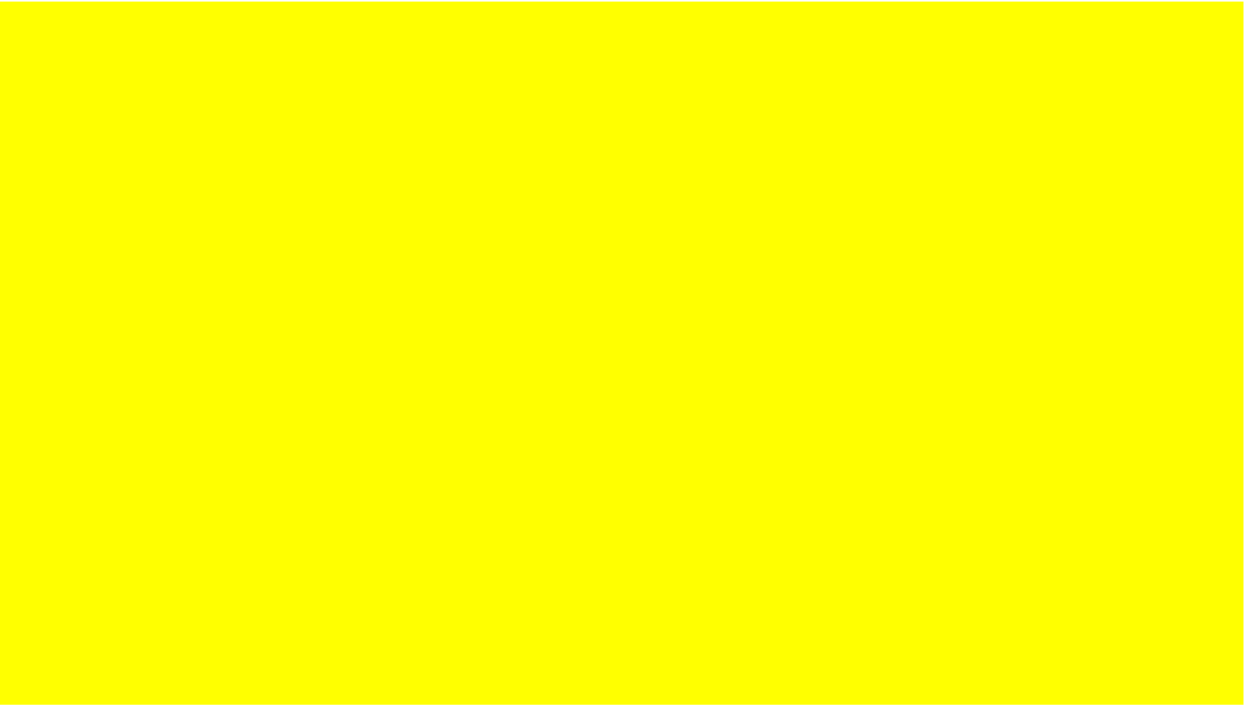


Tabela 57. Liczba chorych włączanych do Programu lekowego B9 na podstawie Statystyk NFZ za rok 2020 (źródło: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.1.)

Substancja	sty	lut	mar	Kwi	maj	cze	lip	sie	Wrz	paź	lis	gru	SUMA
LAP	26	26	22	24	21	15	30	22	24	21	23	25	279
T-DM1	105	71	65	50	49	54	40	43	39	44	40	46	646



dzięki czemu otrzymano liczebność populacji ze wskazaniem zgodnym ze złożonym wnioskiem refundacyjnym (patrz rozdz. 6.2. AWA).

#### Komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca wskazał, iż na podstawie strony internetowej *Statystyki NFZ* oszacowana została liczba pacjentów rozpoczynających leczenie T-DM1 lub LAP w ramach programu lekowego B.9. Wskazane źródło umożliwia sprawdzenie łącznej liczby pacjentów leczonych w programie, nie ma natomiast informacji o pacjentach nowo włączanych do programu. Wnioskodawca nie przedstawił założeń i metodologii przeprowadzonych obliczeń, w związku z czym ich poprawność jest trudna do zweryfikowania. Biorąc jednak pod uwagę dane NFZ udostępnione Agencji, zgodnie z którymi w 2020 roku do programu lekowego B.9 włączono 600 pacjentów leczonych T-DM1 oraz 269 pacjentów leczonych lapatynibem, można uznać oszacowaną przez wnioskodawcę liczebność za prawdopodobną.

#### **Koszty**

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz rozdz. 5.1.2.).

#### **Udziały w rynku**

Wnioskodawca przyjął, że lek Enhertu będzie





## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

\*chorzy leczeni w 24 ośrodkach w ramach programu wczesnego dostępu do terapii (okres od kwietnia 2021 r. do lutego 2022 r.)

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 63. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Większość założeń wnioskodawcy została uzasadniona, aczkolwiek należy podkreślić, że mnogość założeń przyjętych do oszacowań, a także możliwość stosowania wnioskowanego leku w kilku liniach leczenia, powoduje, iż wiarygodne oszacowanie liczebności populacji docelowej jest znacznie ograniczone. Wnioskodawca przy szacowaniu populacji wykorzystał [redacted]  Ponadto wnioskodawca nie przedstawił metodologii obliczeń przeprowadzonych w celu oszacowania liczebności populacji rozpoczynającej leczenie T-DM1 oraz LAP w ramach PL B.9 (patrz uwaga rozdz. 6.1.2 AWA – akapit „Populacja”), aczkolwiek dane NFZ otrzymane przez Agencję potwierdzają uzyskane przez wnioskodawcę wyniki.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Tak jak w przypadku szacowania populacji, wnioskodawca wykorzystał [redacted] w celu ustalenia przewidywanych udziałów w rynku. Niemniej, lek Enhertu ze względu na swoją skuteczność najprawdopodobniej przejmie udziały w rynku leków wskazywanych jako komparatory na liniach leczenia od 2. do 4. Należy jednak wskazać, iż nie oznacza to, że leki te zostaną całkowicie zastąpione, a jedynie to, że dla części pacjentów rozszerzy się dostępność terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia, co oznacza również wydłużenie czasu leczenia pacjentów w programie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Enhertu nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych i nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych, w tym wariant minimalny i maksymalny dla parametru dotyczącego liczebności populacji docelowej.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Największym ograniczeniem niniejszej analizy jest niepewność dotycząca wielkości populacji docelowej na różnych liniach leczenia. W ramach pracy nad niniejszym raportem starano się zebrać dane z wielu źródeł: Krajowego Rejestru Nowotworów, dane NFZ, [redacted], a także dane literaturowe i raporty publikowane na stronie AOTMiT.

[redacted]

W analizie kosztowej uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Zatem uwzględniono średnie roczne koszty terapii chorych, którzy mogli rozpocząć terapię w każdym cyklu danego roku w oparciu o koszty prezentowane w modelach ekonomicznych.

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił warianty minimalny i maksymalny oszacowań wydatków inkrementalnych uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji oraz przeprowadził analizę wartości skrajnych. Przetestowano [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Największy wpływ na wzrost wydatków płatnika publicznego ma przyjęcie wariantu, w którym [redacted]

Największy wpływ na spadek wydatków płatnika publicznego ma przyjęcie wariantu, w którym [redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia związane z liczebnością populacji docelowej oraz udziałami w rynku, aczkolwiek ze względu na brak wiarygodniejszych danych analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Ponadto biorąc pod uwagę przyjęte wartości dla ww. zmiennych ([redacted]) można stwierdzić, iż założenia wnioskodawcy mają charakter konserwatywny.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Enhertu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

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

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Większość założeń przyjętych przez wnioskodawcę służących do oszacowań została uzasadniona, aczkolwiek należy podkreślić, że mnogość założeń przyjętych do tych oszacowań, a także możliwość stosowania wnioskowanego leku w kilku liniach leczenia, powoduje, iż wiarygodne ustalenie liczebności populacji docelowej jest znacznie ograniczone. Wnioskodawca przy szacowaniu populacji wykorzystał [redacted]

[redacted] Ponadto wnioskodawca nie przedstawił metodologii obliczeń przeprowadzonych w celu oszacowania liczebności populacji rozpoczynającej leczenie T-DM1 oraz LAP w ramach PL B.9, w związku z czym ich poprawność jest trudna do zweryfikowania. Biorąc jednak pod uwagę dane NFZ udostępnione Agencji, założenia wnioskodawcy wydają się być prawidłowe. Sposób oszacowań przewidywanego przejmowania udziałów w rynku przez lek Enhertu również obarczony jest znaczną niepewnością, ze względu na wykorzystanie [redacted] oraz fakt, iż wnioskowany lek rozszerzy wachlarz dostępnych terapii, nie zaś zastąpi terapie dotychczas stosowane.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Joanna Streb wskazała, że w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego *należy rozważyć możliwość włączenia do leczenia pacjentów progresujących w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem emtanzyną*.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do projektu programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu przerzutowy rak piersi HER2-dodatni 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <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>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 7-8.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Enhertu, trastuzumab derukstekan.

Enhertu pierwotnie był zarejestrowany do stosowania po co najmniej 2 liniach leczenia (a więc w 3. i kolejnych liniach), od 2022 roku jest zarejestrowany do stosowania od 2. linii leczenia (po co najmniej 1 wcześniejszej linii).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji: 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2022, HAS 2022) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2022) dla stosowania Enhertu od 2. linii leczenia oraz 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (NICE 2021, SMC 2022) dla stosowania Enhertu od 3. linii leczenia. W rekomendacjach warunkowo pozytywnych zwraca się głównie uwagę na potrzebę wprowadzenia kolejnej terapii dla wnioskowanej populacji oraz wysoką skuteczność terapii mimo ograniczeń w postaci niedojrzałości danych, niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz wysokiej ceny terapii. W rekomendacji CADTH wskazano na konieczność istotnego obniżenia ceny.

Enhertu jest na etapie oceny w:

- 3. linii leczenia w Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA),
- 2. linii leczenia w National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Zorginstituut Nederland (ZN) oraz National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Walijska AWMSG odstąpiła od oceny w związku z oceną NICE (warunkową z 2021 roku dot. stosowania w 3. linii leczenia oraz oczekiwanej oceny dla 2. linii leczenia).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 64. Rekomendacje refundacyjne dla Enhertu (trastuzumab derukstekan)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>Po co najmniej jednej linii leczenia</b>		
PBAC 2022	w leczeniu przerzutowego raka piersi (mBC) z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) u pacjentów, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej terapii ukierunkowanej na HER2 w leczeniu przerzutów lub nawrotu w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od otrzymania terapii ukierunkowanej na HER2 w leczeniu uzupełniającym	<b>Rekomendacja:</b> negatywna PBAC nie rekomenduje stosowania Enhertu, ze względu na szereg ograniczeń. Wskazano, że klinicznie istotna korzyść w zakresie PFS, może przekładać się na OS, jednak przedstawione dane były zbyt niedojrzałe, żeby to potwierdzić. Zauważono mało korzystny profil bezpieczeństwa. Wskazano szereg ograniczeń modelu ekonomicznego oraz zawyżone szacunki kosztowe. Podkreślono, że ICER jest zbyt wysoki, a ponadto prawdopodobnie niedoszacowany. Zaznaczono, że liczebność populacji prawdopodobnie została przeszacowana, a przy zaproponowanej cenie wpływ na budżet był bardzo wysoki.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia anty-HER2	<b>Rekomendacja:</b> pozytywna warunkowa CADTH rekomenduje refundację Enhertu pod warunkiem spełnienia określonych wymagań, m.in.: konieczność redukcji ceny o 61% w celu osiągnięcia akceptowalnego progu opłacalności.
HAS 2022	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej linię leczenia anty-HER2	<b>Rekomendacja:</b> pozytywna warunkowa (na 12 miesięcy) HAS warunkowo akceptuje Enhertu pomimo niedojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego i profilu bezpieczeństwa gorszego niż trastuzumab emtanzyny, ale akceptowalnego z punktu widzenia profilu skuteczności. Potrzeba medyczna w tej populacji jest również niewystarczająco zaspokajana, a plan rozwoju dostosowany do istniejącej strategii terapeutycznej.
NICE 2023	w leczeniu HER2-dodatniego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po 1 lub więcej liniach leczenia	<b>W trakcie oceny, oczekiwana data publikacji: styczeń 2023.</b>
SMC 2023	w leczeniu HER2-dodatniego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po 1 lub więcej liniach leczenia	<b>W trakcie oceny, oczekiwana data publikacji: styczeń 2023.</b>
NCPE	w monoterapii w leczeniu HER2-dodatniego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po 1 lub więcej liniach leczenia anty-HER2	<b>W trakcie oceny.</b>
ZN	w leczeniu HER2-dodatniego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po 1 lub więcej liniach leczenia anty-HER2	<b>W trakcie oceny.</b>
<b>Po co najmniej 2 liniach leczenia</b>		
NICE 2021	w leczeniu HER2-dodatniego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po 2 lub więcej liniach leczenia	<b>Rekomendacja:</b> pozytywna warunkowa Trastuzumab derukstekan jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund, jednak nie do powszechnego użytku w ramach NHS ze względu na wysokie koszty oraz duże niepewności w oszacowaniu wpływu na budżet.
SMC 2022	w monoterapii w leczeniu HER2-dodatniego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po 2 lub więcej liniach leczenia anty-HER2	<b>Rekomendacja:</b> pozytywna warunkowa (lek podlega ciągłej ocenie) Trastuzumab derukstekan został tymczasowo dopuszczony do użytku w ramach NHS Scotland, jednak będzie podlegał ponownej ocenie, gdy będą dostępne nowe dowody. Rekomendacja uwzględnia obniżenie ceny zaproponowanej przez firmę farmaceutyczną. Ponadto SMC uwzględniło fakt, że leczenie jest stosowane w rzadkim schorzeniu, w którym oczekiwana długość życia pacjentów jest prawdopodobnie krótsza niż 3 lata przy dostępnych metodach leczenia.
G-BA 2023	w leczeniu HER2-dodatniego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po 2 lub więcej liniach leczenia	<b>W trakcie oceny, oczekiwana data publikacji: luty 2023.</b>



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Enhertu [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 4.10.2022, znak PLR.4500.406.2022.18.PTO (data wpływu do AOTMiT 4.10.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enhertu (trastuzumab derukstekan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiołka, kod GTIN: 04260161043629

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.10.2022 r., znak OT.4231.52.2022.KO.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.11.2022 r.

Ponadto, w zleceniu MZ przekazano jednocześnie zlecenie dotyczące zbadania zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.9 – „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w związku z czym przygotowano odrębne opracowanie w powyższej sprawie.

### Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) 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). Wczesny rak piersi (ang. *Early Breast Cancer*, EBC) jest zawarty w obrębie piersi albo rozprzestrzenia się tylko do węzłów chłonnych w okolicy pach.

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 okołuzowych 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–.

### Alternatywne technologie medyczne

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

Wybór komparatorów dla ocenianej interwencji uznano za prawidłowy.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Porównanie trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) z trastuzumabem emtanzyny (T-DM1)

W AKL wnioskodawcy, porównawczą ocenę efektywności klinicznej produktu Enhertu oparto na wynikach pierwotnego, randomizowanego badania III fazy, DESTINY-Breast03, porównującego T-DXd z T-DM1 w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem i taksanami (publikacja główna Cortés 2022, data odcięcia danych: 21.05.2021 r.). Mediana okresu obserwacji wyniosła 16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd i 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1.

W analizie wyników badania DESTINY-Breast03 dotyczących skuteczności porównywanych interwencji wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 wiąże się ze statystycznie istotną:

- redukcją ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji (HR=0,28 (95%CI: 0,22; 0,37); p<0,001). Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 6,8 miesiąca. Wskaźnik 12-mies. PFS BICR raportowano na poziomie 75,8% w grupie interwencji oraz 34,1% w grupie kontrolnej;

- redukcją ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji we wszystkich analizowanych podgrupach (m.in. podgrupach chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania/ w wywiadzie; chorych wcześniej leczonych pertuzumabem; chorych stosujących uprzednio 0-1 i  $\geq 2$  linie leczenia; chorych z chorobą trzewną; chorych z dodatnim i ujemnym statusem receptora hormonalnego);
- redukcją ryzyka progresji lub zgonu w ocenie badaczy (HR=0,26 (95%CI: 0,20; 0,35); p<0,001). Mediana PFS w grupie T-DXd wyniosła (25,1 miesiąca) względem grupy kontrolnej (7,2 miesiąca);
- większą (ok. 6,8 krotnie) szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=6,8 (95%CI: 4,61; 10,04), p<0,001)). Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd raportowano także w odniesieniu do częstości występowania CR i PR;
- większą szansą (8,4 krotnie) uzyskania kontroli choroby (OR=8,46 (95%CI: 4,10; 17,44)).

Osiągnięcie stabilizacji choroby raportowano IS częściej w grupie T-DM1 w porównaniu z T-DXd (OR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,41)).

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

Większość wyników raportowanych w analizie wstępnej (data odcięcia danych: 21.05.2021 r., publikacja Cortés 2022), pozostaje spójne z wynikami zaktualizowanymi dla dłuższego okresu obserwacji przedstawionymi w publikacji Hurvitz 2022<sup>7</sup> (data odcięcia danych: 25.07.2022 r., mediana okresu obserwacji = 28,4 mies. (IQR 22,1-32,9) w grupie T-DXd oraz 26,5 mies. (IQR 14,5-31,3) w grupie T-DM1).

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

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

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

Główne ograniczenie przedmiotowej analizy dotyczy niepewności oceny przeżycia całkowitego. Ze względu na niedojrzałość danych dotyczących OS uwzględnionych we wstępnej analizie danych (33 (12,6%) zgonów w grupie T-DXd vs 53 (20,2%) w T-DM1) wyznaczenie median nie było jeszcze możliwe, a różnica między grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej.

Jednocześnie, wyniki drugiej analizy przeżycia wskazują na osiągnięcie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu (p=0,0037). Przy czym, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup (Hurvitz 2022).

<sup>7</sup> Wyniki raportowane w publikacji Hurvitz 2022 zostały przedstawione przez analityków Agencji.

Dodatkowo należy wskazać,

Na powyższą kwestię zwrócono również uwagę w rekomendacji kanadyjskiej (CADTH 2022) wskazując m.in na braki formalne oceny statystycznej, wysoki odsetek brakujących danych oraz otwarty charakter badania DESTINY-Breast03.

### Analiza bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu T-DXd był ponad dwukrotnie dłuższy niż w ramieniu T-DM1, wnioskodawca w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpił od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. W związku z powyższym w analizie jako dodatkowe źródło danych uwzględniono wyniki obrazujące profil bezpieczeństwa obu leków wyrażony w postaci częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia na pacjentorok (na podstawie abstraktu Hurvitz 2021).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia na pacjentorok oszacowano na poziomie 0,87 w grupie badanej i 1,43 w grupie kontrolnej. Niższą częstość występowania w grupie kontrolnej niż w grupie badanej oszacowano również w zakresie zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia. Zbliżoną częstość występowania w obu grupach oszacowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych na pacjentorok związanych z przerwaniem leczenia, redukcją dawki i zgonem.

Niemniej jednak, w ramach przedmiotowego opracowania analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych, uznając za zasadne omówienie wykazanych różnic między analizowanymi grupami. Przy czym, należy podkreślić, iż znacząca różnica w czasie trwania leczenia stanowi ograniczenie w zakresie wnioskowania o ich istotności.

Zgodnie z oceną analityków Agencji wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia:

- TEAE ogółem – 99,6% vs 95,4% (OR=12,34 (95%CI: 1,59; 95,59), NNH= 25 (95% CI: 14; 50));



- TEAE związanych z zastosowanym leczeniem – 98,1% vs 86,6% (OR=7,81 (95% CI: 3,01; 20,26), NNH=9 (95%CI: 6; 14));
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia – 13,6% vs 7,3% (OR=2,01 (95%CI: 1,12; 3,61), NNH=16 (95%CI: 8; 100));
- TEAE związanych zastosowaną terapią prowadzących do przerwania leczenia – 12,8% vs 5% (OR=2,81 (95%CI: 1,44; 5,47), NNH= 12 (95%CI: 7; 33));
- TEAE związanych leczeniem prowadzących do redukcji dawki – 21,4% vs 12,6% (OR=1,88 (95CI: 1,17; 3,01); NNH=11 (6; 50);
- TEAE prowadzących do zmiany dawkowania – 21,4% vs 12,6% (OR=2,57 (95%CI: 1,76; 3,75), NNH=4 (95%CI: 3; 7);
- TEAE związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zmiany dawkowania – 35,4% vs 13% (OR=3,66 (95%CI: 2,35; 5,69), NNH=4 (95%CI: 3; 6)).

Brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem związanych zastosowaną terapią; zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia; zgonów związanych z zastosowaną terapią w ramionach, zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Główne zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania stanowi wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc. Porównanie bezpośrednie T-DXd względem T-DM1 wykazało istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących T-DXd w porównaniu do grupy T-DXd (OR=6,01 (95%CI: 2,28; 15,87)). Przerwanie leczenia w ramach badania z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji (21 chorych (8,2%) w grupie T-DXd vs 3 chorych (1,1%) w grupie T-DM1, OR= 7,65 (95%CI: 2,25; 25,99)).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów niezależnie dla porównania między trastuzumabem derukstekanem (T-DXd) a wybranymi komparatorami: trastuzumabem emtanzyny (T-DM1), lapatynibem z kapecytabiną (LAP+KAP), chemioterapią: winorelbina (WIN) oraz kapecytabiną (KAP). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w dożywotnim horyzoncie czasowym (25-letni dla porównania z chemioterapią oraz 40-letni dla porównania z T-DM1 oraz LAP+KAP).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce:

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (175 926 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. Oszacowane wartości progowe są

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

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

Wskazano szereg ograniczeń analizy ekonomicznej, z których najważniejsze dotyczą, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, że 7.12.2022 r. opublikowano badanie Hurvitz 2022, prezentujące wyniki badania DESTINY-Breast03 w dłuższym okresie obserwacji (szczegóły w rozdz. 4.2.2.2. AWA).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Enhertu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

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

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Większość założeń przyjętych przez wnioskodawcę służących do oszacowań została uzasadniona, aczkolwiek należy podkreślić, że mnogość założeń przyjętych do tych oszacowań, a także możliwość stosowania wnioskowanego leku w kilku liniach leczenia, powoduje, iż wiarygodne ustalenie liczebności populacji docelowej jest znacznie ograniczone. Wnioskodawca przy szacowaniu populacji wykorzystał

Ponadto wnioskodawca nie przedstawił metodologii obliczeń przeprowadzonych w celu oszacowania liczebności populacji rozpoczynającej leczenie T-DM1 oraz LAP w ramach PL B.9, w związku z czym ich poprawność jest trudna do zweryfikowania. Biorąc jednak pod uwagę dane NFZ udostępnione Agencji, założenia wnioskodawcy wydają się być prawidłowe. Sposób oszacowań przewidywanego przejmowania udziałów w rynku przez lek Enhertu również obarczony jest znaczną niepewnością, ze względu na wykorzystanie oraz fakt, iż wnioskowany lek rozszerzy wachlarz dostępnych terapii, nie zaś zastąpi terapie dotychczas stosowane.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Dr n. med. Joanna Streb wskazała, że w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego *należy rozważyć możliwość włączenia do leczenia pacjentów progresujących w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem-entanzyną.*

Analicy Agencji nie zgłaszają uwag do projektu programu lekowego.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji: 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2022, HAS 2022a) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2022) dla stosowania Enhertu od 2. linii leczenia oraz 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (NICE 2021, SMC 2022) dla stosowania Enhertu od 3. linii leczenia. W rekomendacjach warunkowo pozytywnych zwraca się głównie uwagę na potrzebę wprowadzenia kolejnej terapii dla wnioskowanej populacji oraz wysoką skuteczność terapii mimo ograniczeń w postaci dojrzałości danych, niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz wysokiej ceny terapii. W rekomendacji CADTH wskazano na konieczność istotnego obniżenia ceny.

Enhertu jest na etapie oceny w:

- 3. linii leczenia w Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA),
- 2. linii leczenia w National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Zorginstituut Nederland (ZN) oraz National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Walijska AWMSG odstąpiła od oceny w związku z oceną NICE (warunkową z 2021 roku dot. stosowania w 3. linii leczenia oraz oczekiwanej oceny dla 2. linii leczenia).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz: Zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach ewentualnych zmian w zapisach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem (ICD-10 C50)” względem programu złożonego wraz z wnioskiem, wprowadzonych na etapie uzgodnień z Ministrem Zdrowia (MZ).</p>	TAK	<p>W odpowiedzi wnioskodawcy wskazano: <i>Nie zidentyfikowano zmian wpływających na kształt analiz w zapisach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem (ICD-10 C50)” względem programu złożonego wraz z wnioskiem. Zmiany w programie lekowym stanowią jedynie doprecyzowanie wcześniejszych zapisów, a wszystkie założenia przyjęte w analizach odpowiadają tak opisanym kryteriom w programie lekowym.</i></p>
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. W analizie problemu decyzyjnego (APD) Wnioskodawcy jako komparatory dla trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) w analizowanym wskazaniu przyjęto skojarzenie lapatynb + kapecytabina, trastuzumab emtanzyne (T-DM1) oraz chemioterapię (winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina). Jednocześnie w analizach nie uwzględniono trastuzumabu w monoterapii lub terapii skojarzonej, który również podlega w refundacji w ramach Programu lekowego B.9. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50) w 2. lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, u chorych wcześniej nie otrzymujących terapii anty-HER2. Przy tym nie podano wystarczającej argumentacji dla uzasadnienia tej decyzji. Jednocześnie w ramach porównania T-DXd z chemioterapią przedstawiono jedynie wyniki dla kapecytabiny i winoreliny. W ocenie nie uwzględniono innych schematów finansowanych w ocenianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, które zostały przyjęte jako komparatory w APD (np. paklitaksel, karboplatyna). W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	<p>W odpowiedzi wnioskodawcy przedstawiono wystarczające wyjaśnienia dotyczące wyboru komparatora. Wybór komparatora uznano za prawidłowy (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6.)</p>
<p>2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). Analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (15.04.2022 r.) dane, m.in. w analizie klinicznej wyszukiwania ██████████ zostały przeprowadzone odpowiednio we wrześniu 2021 r. i czerwcu 2020 r., a w analizie wpływu na budżet nie wykorzystano danych KRN za 2019 r. Ponadto zwracam się z prośbą o aktualizację i uzupełnienie prezentacji wyników badań DESTINY-</p>	TAK	<p>W odpowiedzi przeprowadzono aktualizację analiz w wymaganym zakresie.</p>



Breast03 dostępnego w ramach publikacji pełnotekstowej (Cortes 2022).		
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi w proponowanym programie lekowym do leczenia trastuzumabem derukstekanu kwalifikowani mają być pacjenci o ogólnym stanie sprawności ocenionym w skali ECOG na poziomie 0-2. Jednocześnie populację zakwalifikowaną do badań DESTINY-Breast03, DESTINY-Breast01 stanowią pacjenci z ECOG w zakresie 0-1. Tym samym populacja docelowa analizowana w AKL wnioskodawcy jest węższa od populacji określonej wskazaniem refundacyjnym.</p> <p>W związku z powyższym zasadne jest uzupełnienie oceny lub przedstawienie komentarza dotyczącego wyników analizy klinicznej dla populacji pacjentów w gorszym stanie sprawności (ECOG 2).</p>	?	<p>W odpowiedzi wskazano m.in., iż powszechną praktyką w onkologii jest konstruowanie badań klinicznych, które obejmują chorych ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 0-1. Ostatecznie jednak takie ograniczenie bardzo często nie znajduje odzwierciedlenia w zapisach ChPL rejestrowanych produktów leczniczych i ostatecznie leki te stosowane są u chorych, których stan sprawności uznany jest przez lekarza prowadzącego za wystarczająco dobry do podjęcia terapii</p> <p>Analitycy, uznają argumentację wnioskodawcy za zasadną. Jednocześnie pozostają na stanowisku, iż braku wyników dla chorych z ECOG 2 stanowi ograniczenie analizy.</p>
<p>4. Opis metodyki badań wtórnych, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).</p> <p>Nie wskazano źródeł finansowania dla przeglądów Adams 2021, Bartsch 2020, Hackshaw 2020, Indini 2021 i Nguyen 2021.</p>	TAK	W odpowiedzi uzupełniono dane wymaganym zakresie.
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie profilu bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem trastuzumabu emtanzyny nie przedstawiono oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych (tab. 45-50 AKL). Należy uzupełnić wyniki o oszacowanie wartości poziomu istotności (wartość p). Wyniki powinny zostać uzgodnione z danymi raportowanymi w publikacji pełnotekstowej badania DESTINY-Breast03 (Cortes 2022).</p> <p>Ponadto, w ramach [redacted]</p> <p>Dodatkowo w [redacted]</p> <p>Powyższe braki wymagają uzupełnienia lub szczegółowego wyjaśnienia.</p> <p>Ponadto zasadnym jest [redacted]</p>	?	<p>W odniesieniu do uwagi dotyczącej raportowania danych w analizie bezpieczeństwa wnioskodawca wskazał, iż ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu T-DXd był ponad dwukrotnie dłuższy niż w ramieniu T-DM1 w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.</p> <p>Wskazano również, iż w przypadku istnienia tak dużych różnic w czasie trwania leczenia w badaniach klinicznych, bardziej adekwatnym parametrem pozwalającym ocenić profil bezpieczeństwa terapii jest wskaźnik wyrażony jako liczba zdarzeń na pacjentorok. Pozwala ona bowiem odnieść do siebie liczbę zdarzeń niepożądanych, które wystąpiłyby w trakcie takiego samego okresu obserwacji.</p> <p>Niemniej, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych, uznając za zasadne omówienie wykazanych różnic. Przy czym, należy podkreślić, iż różnica w czasie trwania leczenia stanowi ograniczenie analizy i wpływa na niepewność wnioskowania. Natomiast wyniki w przeliczeniu na pacjentorok przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1 przedmiotowej analizy.</p> <p>Ponadto, przedstawiono wyjaśnienia dotyczące kwestii efektów zdrowotnych [redacted]</p> <p>[redacted] Analitycy, uznają argumentację wnioskodawcy za zasadną. Jednocześnie pozostają na stanowisku, iż wykazane braki w zakresie raportowanych wyników stanowią ograniczenie analizy.</p>

<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>6. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od progresji. Pacjent pozostaje w tym stanie aż do progresji choroby lub zgonu. Jednocześnie pacjent pozostaje w stanie progresji choroby aż do wystąpienia zgonu. Brak jest możliwości powrotu do stanu wolnego od progresji po zastosowaniu kolejnych linii leczenia, co wydaje się nie być zgodne z wynikami badań klinicznych. Istnieje konieczność uzasadnienia powyższego podejścia.</p> <p>Ze względu na skomplikowany proces modelowania wartości funkcji [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>W wersji papierowej analizy nie przedstawiono szczegółowo w jaki sposób oszacowano koszty kolejnych linii leczenia. Nie przedstawiono również szczegółowych danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej terapii.</p>	TAK	<p>W odpowiedzi wnioskodawcy przedstawiono wystarczające wyjaśnienia dotyczące modelu uwzględnionego w AE.</p> <p>Ponadto, w analizie ekonomicznej rozszerzono opis kosztów kolejnych linii leczenia oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>7. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>Jednocześnie biorąc pod uwagę, iż wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentki z chorobą przerzutową, które poddawane są terapii w 2. i późniejszych liniach leczenia, w przypadku których rokowanie nie jest pomyślne, przyjęcie 25- i 40-letniego horyzontu czasowego wydaje się niezasadne. W związku powyższym konieczne jest przetestowanie w ramach analizy wrażliwości krótszych horyzontów czasowych.</p>	?	<p>W odpowiedzi wnioskodawcy przedstawiono wyjaśnienia, aczkolwiek nie przetestowano dodatkowego wariantu testującego przyjęcie krótszego horyzontu czasowego.</p>
<p>8. BIA nie zawiera wyszczególnienie wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu. (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie wpływu na budżet nie wskazano źródła oszacowań dla udziałów w rynku dla T-DM1 i LAP+KAP.</p>	TAK	<p>W odpowiedzi wnioskodawcy przedstawiono wystarczające wyjaśnienia.</p>
<p>V. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):</p> <p>9. AR zawiera niepełne przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Istnieje konieczność przedstawienia wyników analizy racjonalizacyjnej w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.</p>	TAK	<p>W odpowiedzi wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej w podziale na lata.</p>

<p>VI. W ramach wskazania źródeł danych: 10. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. pkt 2 Rozporządzenia). Nie przekazano plików źródłowych [REDACTED]. Nie załączono również danych dotyczących [REDACTED].</p>	TAK/NIE	<p>W odniesieniu do przekazania plików źródłowych [REDACTED], w odpowiedzi wskazano, że <i>odpowiednie dane zostaną dostarczone</i>. Jednocześnie przekazanej dokumentacji nie przekazano plików źródłowych [REDACTED] oraz [REDACTED] zostały udostępnione.</p>
<p>Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.</p>	TAK	<p>Wyniki AE i BIA zostały zaktualizowane względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz komunikatów DGL.</p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Adams 2021	Adams E., Wildiers H., Neven P., Punie K., Sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan: two new antibodydrug conjugates in the breast cancer treatment landscape, <i>ESMO Open</i> . 2021 Jul 2;6(4):100204
Bartsch 2020	Bartsch R., Trastuzumab-deruxtecan: an investigational agent for the treatment of HER2-positive breast cancer, <i>Expert Opin Investig Drugs</i> . 2020 Sep;29(9):901-910
Blum 2001	Blum J.L., Dieras V., Mucci Lo Russo P. i in., Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. <i>Cancer</i> , 2001; 92(7): 1759-68
Cameron 2008	Cameron D., Casey M., Press M. i in., A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2008; 112(3): 533-43
Cameron 2010	Cameron D., Casey M., Oliva C. i in., Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. <i>Oncologist</i> , 2010; 15(9): 924-34
Cortés 2021	Cortés J., Kim S., Chung W. i in., Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: Results of the Randomized, Phase 3 Study DESTINY-Breast03, <i>ESMO Congress 2021</i>
Cortés 2022	Cortés J., Kim S.B., Chung W.P. i in., DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Mar 24;386(12):1143-1154.
Curigliano 2022	Curigliano G., Dunton K., Rosenlund M. et al. Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast03, a randomized phase 3 study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). <i>Ann Oncol</i> . 2022; 33 (abstr 1630):. s194-s223
Diéras 2017 (badanie EMILIA)	Diéras V, Miles D, Verma S, i in., Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2017; 18(6):732–42.
Fumoleau 2004	Fumoleau P., Largillier R., Clippe C. i in., Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. <i>Eur J Cancer</i> , 2004; 40(4): 536-42
Hackshaw 2020	Hackshaw M., Danysh H., Singh J., Ritchey M., Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2-targeting therapy for HER2-positive metastatic breast cancer, <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2020 Aug;183(1):23-39
Hurvitz 2021	Hurvitz S.A., Kim S.B., Chung W.P. i in., Trastuzumab Deruxtecan (T DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T DM1) in Patients WithHER2+ Metastatic Breast Cancer: Subgroup Analyses From the Randomized Phase 3 Study DESTINY-Breast03, <i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i> , grudzień 7-10, 2021
Hurvitz 2022	Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA,et. al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2022 Dec 6:S0140-6736(22)02420-5. Epub ahead of print.
Indini 2021	Indini A., Rijavec E., Grossi F., Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors., <i>Int J Mol Sci</i> . 2021 Apr 30;22(9):4774
Jerusalem 2020	Jerusalem G., Park Y.H., Yamashita T. i in., CNS metastases in HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab deruxtecan: DESTINY-Breast01 subgroup analyses, <i>Annals of Oncology</i> (2020) 31 Supplement 2 (S63-S64)
Jerusalem 2021	Jerusalem G.H.M., Park Y.H., Yamashita T., i in., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases: A subgroup analysis of the DESTINY-Breast01 trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2021) 39:15
Modi 2020	Modi S., Saura C., Yamashita T., i in., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer, <i>N Engl J Med</i> . 2020 Feb 13;382(7):610-621
Modi 2020a	Modi S., Andre F., Krop I.E., i in., Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic breast cancer: DESTINYBreast01 subgroup analysis, <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2020) 38:15



Nguyen 2021	Nguyen X., Hooper M., Borlagdan JP. i in., A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecán-nxki in HER2-Positive Breast Cancer, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2021;55(11):1410-1418
Sim 2019	Sim S.H., Park S.H., Jung K.H. i in., Randomised Phase 2 study of lapatinib and vinorelbine vs vinorelbine in patients with HER2+ metastatic breast cancer after lapatinib and trastuzumab treatment (KCSG BR11-16). <i>British Journal of Cancer</i> , 2019; 121(12): 985-990
Saura 2021	Saura C., Modi S., Krop I., Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01), <i>Annals of Oncology</i> , 2021, 32(5):485
Verma 2012 (badanie EMILIA)	Verma S, Miles D, Gianni L, i in., Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2012;367(19):1783–91.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWTTC 2021	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Medicine recommendations: trastuzumab deruxtecán (Enhertu) <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/trastuzumab-deruxtecán-enhertu/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/trastuzumab-deruxtecán-enhertu/</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
AWTTC 2022	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Medicine recommendations: trastuzumab deruxtecán (Enhertu) <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/trastuzumab-deruxtecán-enhertu/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/trastuzumab-deruxtecán-enhertu/</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Reimbursement Recommendation: Trastuzumab Deruxtecán (Enhertu), October 2022 Volume 2 Issue 10 <a href="https://www.cadth.ca/trastuzumab-deruxtecán">https://www.cadth.ca/trastuzumab-deruxtecán</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ESMO 2021	Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, KR2+, Kundu D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee, ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2021 Dec;32(12):1475-1495.
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecán (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien) <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/863/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/863/</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
HAS 2022	Haute Autorité de santé, Avis sur les médicaments, ENHERTU (trastuzumab déruxtecán) - Cancer du sein HER2 <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341817/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecán-cancer-du-sein-her2">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341817/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecán-cancer-du-sein-her2</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, Breast Cancer 2022, Version: 4.2022 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf</a>
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics, Pharmacoeconomic Evaluations, Trastuzumab deruxtecán (Enhertu). HTA ID: 22050 <a href="https://www.ncpe.ie/drugs/trastuzumab-deruxtecán-enhertu-hta-id-22050/">https://www.ncpe.ie/drugs/trastuzumab-deruxtecán-enhertu-hta-id-22050/</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, Technology appraisal guidance, Trastuzumab deruxtecán for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [TA704] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta704">https://www.nice.org.uk/guidance/ta704</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Trastuzumab deruxtecán for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after trastuzumab and a taxane [ID3909] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/qid-ta10804">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/qid-ta10804</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
PBAC 2022	Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting, TRASTUZUMAB DERUXTECAN, <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/Trastuzumab-deruxtecán-Enhertu-PSD-july-2022.v%20infusion%20100%20mg%3B%20enhe">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/Trastuzumab-deruxtecán-Enhertu-PSD-july-2022.v infusion 100 mg%3B enhe</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Rak piersi. Tom I. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2020, 315-335
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, trastuzumab deruxtecán (Enhertu) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecán-enhertu-full-smc2388/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecán-enhertu-full-smc2388/</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, trastuzumab deruxtecán (Enhertu) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecán-enhertu-full-smc2545/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecán-enhertu-full-smc2545/</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ZN	Zorginstituut Nederland, Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecán (Enhertu) voor de behandeling van niet-resecteerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-trastuzumab-deruxtecán-enhertu">https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-trastuzumab-deruxtecán-enhertu</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)

**Pozostałe publikacje**

ChPL Enhertu	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enhertu (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 17.11.2022 r.)
Wang 2022	Wang J, Yi Y, Wan X, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer in the USA. <i>Adv Ther.</i> 2022 Oct;39(10):4583-4593. doi: 10.1007/s12325-022-02273-4. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35943715.
Yang 2022	Yang J, Han J, Zhang Y, et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Sep 9;13:924126. doi: 10.3389/fphar.2022.924126. PMID: 36160459; PMCID: PMC9500475.
Zhu 2022	Zhu Y, Liu K, Wang M, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: A cost-effectiveness analysis. <i>Breast.</i> 2022 Oct 21;66:191-198. doi: 10.1016/j.breast.2022.10.010. Epub ahead of print. PMID: 36327624; PMCID: PMC9619174.

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, [REDACTED], Warszawa 2022
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia minimalnych wymagań
- Załącznik 7. Projekt programu lekowego