



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4231.70.2022

Data ukończenia: 16.03.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Seagen B.V.).

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: Seagen B.V.

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

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AR	Analiza racjonalizacyjna
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	Analiza wpływu na budżet
BICR	Zaślepiona, niezależna ocena centralnej komisji (ang. Blinded Independent Central Review)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBR	Wskaźnik korzyści klinicznych
CD	Cena detaliczna
CER	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CNS-PFS	Czas do progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym
CR	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
ECOG	Skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group performance status)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQR	Przedział kwartyłowy (ang. interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)

ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
KAP	Kapecytabina
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAP+KAP	Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)
LY	Lata życia (ang. life years)
mBC	Przerzutowy rak piersi (ang. metastatic breast cancer)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Metaanaliza sieciowa
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
ORR-IC	Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PR	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SD	Stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SMC	Scottish Medicines Consortium
T-DM1	Trastuzumab emtanzyny
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)

Technologia	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
TRA	Trastuzumab
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation)
TUK	Tukatynib
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
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	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46

4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	87
13.	Źródła.....	90
14.	Załączniki.....	92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 6.12.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1705.2022.AJA;
PLR.4500.1706.2022.AJA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg, 88 tabl., kod GTIN: 08720295000173
 - Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 150 mg, 84 tabl., kod GTIN: 08720295000180
 - 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:

- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg, 88 tabl.: [REDACTED]
 - Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 150 mg, 84 tabl.: [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

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

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol Holandia

Wnioskodawca

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118 CL, Schiphol, Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 6.12.2022 r., znaki PLR.4500.1705.2022.AJA, PLR.4500.1706.2022.AJA (data wpływu do AOTMiT 6.12.2022 r.), 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. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg, 88 tabl., kod GTIN: 08720295000173;
- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 150 mg, 84 tabl., kod GTIN: 08720295000180.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.01.2023 r., znak OT.4231.70.2022.KO.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 8.02.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, wersja 1.2, ██████████, Warszawa 2023;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, wersja 1.2, ██████████, Warszawa 2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, ██████████, wersja 1.1, Warszawa 2022;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, ██████████, wersja 1.2, Warszawa 2023;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, ██████████, wersja 1.2, Warszawa 2023;
- Aneks do raportu HTA dla leku Tukysa (tukatynib) dotyczący zmian wprowadzonych w modelu w wersji 1.2;
- Odpowiedź wnioskodawcy na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie ws. niespełnienia minimalnych wymagań znak OT.4231.70.2022.KO.3.

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	- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg, 88 tabl., kod GTIN: 08720295000173; - Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 150 mg, 84 tabl., kod GTIN: 08720295000180
Kod ATC	L01EH03 – leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Tukatynib
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
Dawkowanie	Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Leczenie produktem leczniczym Tukysa należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Produkt leczniczy Tukysa należy przyjmować w około 12-godzinnych odstępach, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Produkt leczniczy Tukysa można przyjmować o tej samej porze co kapecytabinę
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tukatynib jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej HER2. W badaniach sygnalizacji komórkowej tukatyn b charakteryzował się >1 000-krotnie większą selektywnością wiązania receptora HER2 w porównaniu z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu. W warunkach in vitro tukatyn b hamuje fosforylację HER2 i HER3, co prowadzi do hamowania przekazywania sygnału do wnętrza komórek i proliferacji komórek oraz powoduje śmierć komórek rakowych zależnych od HER2. W warunkach in vivo tukatynib hamuje wzrost guzów zależnych od HER2 a skojarzenie tukatynibu i trastuzumabu wykazało zwiększoną aktywność przeciwnowotworową w warunkach in vitro i in vivo w porównaniu do każdego produktu leczniczego osobno

Źródło: ChPL Tukysa

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	11.02.2021 r., Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: - Tukysa 50 mg tabletki powlekane: EU/1/20/1526/001 - Tukysa 150 mg tabletki powlekane: EU/1/20/1526/002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tukysa jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs).

Źródło: ChPL Tukysa

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2022 roku, lek Tukysa we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2

w przeszłości, 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 26/2022).

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><i>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) (...):</i></p> <p><i>11. Tukysa (tukatynib) we wskazaniu: HER2-dodatni miejscowo zaawansowany rak piersi lub HER2-dodatni rak piersi z przerzutami, w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.</i></p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p><i>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:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce.</i> <i>• Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu.</i> <i>• Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu.</i> <i>• Istotność najważniejszego punktu końcowego.</i> <i>• Jakość dostępnych dowodów naukowych.</i> <p><i>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. 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.</i></p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg, 88 tabl.: [redacted] zł - Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 150 mg, 84 tabl.: [redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	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)”
--	---

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
[redacted]	[redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Tukysa (tukatynib) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. Wnioskowane wskazanie refundacyjne, określone zapisami proponowanego programu lekowego, obejmuje leczenie przerzutowego raka piersi w trzeciej lub czwartej linii, a w drugiej tylko w przypadku, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca anty-HER2 (podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami 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 Tukysa będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.9.FM. „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 Tukysa 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 Tukysa 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 i instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowane ceny zbytu netto za opakowanie leku Tukysa 50 mg, 88 tabl. oraz Tukysa 150 mg, 84 tabl. wynoszą odpowiednio: [redacted] oraz [redacted].

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 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–.

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 ≥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.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10 w roku:	Liczba pacjentów ≥18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C50	Liczba pacjentów ≥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 on 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, aczkolwiek w jedynej otrzymanej odpowiedzi nie wskazano liczebności populacji.

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/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.03.2023 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: breast cancer guidelines, rak piersi. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2019-2023, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia kliniczne opracowane przez 3 organizacje: NCCN 2023, ESMO 2021 oraz PTOK 2020.

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego wskazano, iż schemat tukatynib + trastuzumab + kapecytabina może być zastosowany w leczeniu drugiego rzutu u wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu. Ponadto 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 2023 wskazują, że leczenie schematem tukatynib + trastuzumab + kapecytabina jest preferowaną terapią w trzeciej linii. Może być również stosowany jako opcja dla terapii drugiej linii.

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyny (T-DM1). W dalszych liniach leczenia można rozważyć zastosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną lub trastuzumabem, trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem lub trastuzumab derukstekan.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2023 wersja 3.2023 (Stany Zjednoczone) <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>Druga linia leczenia^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fam-trastuzumab deruxtekan-nxki^b – preferowane [I]; <p>Trzecia linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tukatynib + trastuzumab + kapecytabina^a – preferowane [I]; • ado-trastuzumab emtanzyna^c <p>Czwarta linia i kolejne (optymalna kolejność terapii nie jest znana^f)</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + docetaksel lub winorelbina • trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna • kapecytabina + trastuzumab lub lapatinib • trastuzumab + lapatyn b (bez leczenia cytotoksycznego) • trastuzumab + inne chemioterapeutyki^{de} • neratynib + kapecytabina • margetuksymab-cmkb + chemioterapia (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina) <p>^a 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>^b 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>^c Może być również stosowany jako opcja dla terapii trzeciej linii i kolejnych; optymalna kolejność dla terapii trzeciej linii i kolejnych nie jest znana. W przypadku przeciwwskazań T-DM1 można rozważyć w drugiej linii.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>^d Trastuzumab podawany w skojarzeniu z antracykliną jest związany ze znaczną kardiotoxycnością. Należy unikać jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami.</p> <p>^e 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>^f Wielokrotne linie jednoczesnej chemioterapii z leczeniem anty-HER2 (trastuzumab lub TKI) przynoszą korzyści kliniczne w nawrotowym, nieresekcyjnym, HER2+ przerzutowym raku piersi i były przedmiotem badań 2 i 3 fazy. Doświadczenie kliniczne wskazuje na częste korzyści kliniczne z takiego leczenia. Nie ma jednak istotnych danych dotyczących stosowania 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><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>
<p>ESMO 2021 (Europa)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Rak piersi HER2-dodatni, przerzutowy:</u></p> <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab derukstekan – preferowana druga linia leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie [I, A]. • trastuzumab emtanzyna – opcja leczenia drugiego rzutu przy progresji po taksanie i trastuzumabie w przypadkach, gdy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny [I, A] • <u>tukatynib-kapecytabina-trastuzumab</u> lub trastuzumab derukstekan mogą być stosowane w leczeniu drugiego rzutu u wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu [II, A]. <p>Trzecia i kolejne linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tukatynib-kapecytabina-trastuzumab</u> [I, A], trastuzumab derukstekan [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. • W kolejnych liniach leczenia lapatynib jest opcją terapii popartą dowodami, którą należy stosować najlepiej w skojarzeniach (np. z kapecytabiną, trastuzumabem lub ET) [I, C]. • 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 wyczerpali 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). • 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]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.</p> <p>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.</p> <p>C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.</p> <p>D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.</p> <p>E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</p>
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rak piersi HER2-dodatni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie anty-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A). • W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A). • W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B). • W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym – emtanzyną (T-DM1) (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W dalszych liniach leczenia można zastosować skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (II, B), <u>trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem</u> (I, B) lub trastuzumab derukstekan (II, B). Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B). W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A). U chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu CHT stosowanej w skojarzeniu z anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 z HT (III, B). <p><u>Poziom dowodów:</u> I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań RCT lub metaanalizy badań RCT; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjenckiej. Otrzymano jedną odpowiedź od eksperta, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	-
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	-
Czy do leczenia tukatynibem mogą być kwalifikowani pacjenci, u których nie zastosowano pertuzumabu (np. w ramach ścieżki: trastuzumab + chemioterapia (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa) → trastuzumab emtanzyny w I-linii leczenia choroby przerzutowej → tukatynib w II linii leczenia choroby przerzutowej) lub nie zastosowano trastuzumabu emtanzyny (np. w ramach ścieżki: trastuzumab + chemioterapia (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa) → trastuzumab + pertuzumab + docetaksel - I-linia leczenia choroby przerzutowej → tukatynib - II linia leczenia choroby przerzutowej)?	<p>Wiedza o skuteczności tukatynibu pochodzi przede wszystkim z badania HER2CLIMB (Murthy i wsp. NEJM 2020 i późniejsze publikacje). Pacjenci musieli wcześniej otrzymać trastuzumab, pertuzumab i trastuzumab emtanzynę. W ramieniu kontrolnym stosowano skojarzenie kapecytabiny z trastuzumabem i placebo. Dopuszczano wcześniejsze podanie lapatynibu pod warunkiem, że okres od zakończenia terapii tym lekiem wynosił przynajmniej 12 miesięcy i nie była stosowana kapectabina, ale w ogólnej populacji takich chorych było tylko ok. 5%.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia refundacyjne (pertuzumab w Polsce może być stosowany z pewnymi ograniczeniami wyłącznie w 1. linii leczenia przerzutowego raka w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem albo w leczeniu przedoperacyjnym w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, ale nie w leczeniu adiuwantowym), wymóg konieczności wcześniejszego podania tego preparatu w sposób znaczny ograniczyłby populację. Nie ma to również uzasadnienia medycznego z uwagi na to, że pertuzumab nie jest lekiem stosowanym samodzielnie tylko łącznie z trastuzumabem (i lekiem cytotoksycznym) zwiększając jego efektywność i nie jest traktowany jako kolejna samodzielna linia terapii anty-HER2, a jego mechanizm działania polega na blokowaniu innej domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2 niż trastuzumab. Tukatynib ma natomiast odmienny mechanizm działania niż obydwa przeciwciała anty-HER2, ponieważ hamuje kinazę receptora HER2 (domena wewnątrzkomórkowa).</p> <p>W związku z tym uważam, że wymogiem koniecznym powinno być wcześniejsze leczenie trastuzumabem skojarzonym lub nie z pertuzumabem. Chore, <u>które nie otrzymywały pertuzumabu, mogą być leczone tukatynibem.</u></p> <p>Trastuzumab emtanzyny jest koniugatem trastuzumabu i leku cytotoksycznego i stanowi samodzielną linię leczenia anty-HER2 (w terapii uzupełniającej oraz paliatywnej). Uważam, że <u>chore, które nie otrzymały wcześniej trastuzumabu emtanzyny nie powinny być leczone tukatynibem, ponieważ nie ma danych wskazujących na przewagę tukatynibu nad trastuzumabem emtanzyną (są natomiast dane pochodzące z badania III fazy EMILIA) na przewagę trastuzumabu</u></p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
	<p>ematanzyny nad lapatynibem z kapecytabiną). Wyjątkiem mogą być chore z przerzutami do mózgu, ale jest to dyskusyjne.</p> <p>Sekwencja się skomplikuje, gdy refundowany w 3. linii zacznie być trastuzumab derukstekan albo neratynib w leczeniu uzupełniającym.</p> <p>Zwracam uwagę, że wcześniejsze leczenie lapatynibem powinno – moim zdaniem - być czynnikiem wykluczającym z terapii tukatynibem (podobny mechanizm działania oraz przede wszystkim refundacja lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, a kapecytabina jest lekiem stosowanym łącznie z tukatynibem).</p>
<p>Według wytycznych ESMO 2021, zastosowanie tukatynibu w II linii leczenia zalecane jest u pacjentów z przerzutami raka do mózgu. Czy istnieją ograniczenia dla stosowania tukatynibu w II linii leczenia w populacji ogólnej pacjentów z HER2+ rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym/przerzutowym (po zastosowaniu co najmniej 2 schematów anty-HER2)?</p>	<p>Przed wszystkim należy wyjaśnić problem nazewnictwa, ponieważ linie leczenia anty-HER2 w chorobie zaawansowanej mogą być mylone z liniami leczenia anty-HER2, które pacjent kiedykolwiek otrzymał oraz liniami leczenia systemowego (niekoniecznie zawierającymi leki anty-HER2, chociaż blokada HER2 jest uznawana za stały element leczenia systemowego przerzutowego raka z nadmierną ekspresją HER2 – taka stała blokada nie jest jednak refundowana). Jeśli u pacjenta nie stosowano wcześniej leczenia okołoperacyjnego anty-HER2, tukatynib jest stosowany w 3. linii leczenia anty-HER2 w ogóle i tak samo w 3. linii leczenia w ogóle zaawansowanej choroby zakładając, że leczenie systemowe zaawansowanej choroby zawiera w każdej linii lek anty-HER2 (1. linia: trastuzumab ± pertuzumab i lek cytotoksyczny, 2. linia: trastuzumab emtanzyna). Jeśli natomiast chory otrzymywał leczenie okołoperacyjne anty-HER2 to liczba dostępnych linii leczenia anty-HER2 nawrotu różni się w zależności od tego, po jakim czasie nawrót nastąpił oraz jakie leki anty-HER2 były stosowane w leczeniu okołoperacyjnym. Jeśli szybko, liczba linii leczenia przerzutowego raka zmniejsza się o 1 lub nawet 2 (przykład: chora otrzymała leczenie przedoperacyjne trastuzumabem i pertuzumabem, a po operacji trastuzumabem emtanzyną i nawrót nastąpił w trakcie lub w ciągu pierwszych 12 miesięcy od zakończenia leczenia – chora powinna otrzymać tukatynib z trastuzumabem i kapecytabiną <u>w pierwszej linii</u> leczenia anty-HER2 (i w ogóle) choroby przerzutowej, ale 3 linii leczenia anty-HER2 w ogóle).</p> <p>Nie jest jasne do jakich linii leczenia odnoszą się zapisy programu lekowego (linii leczenia choroby zaawansowanej w ogóle? linii leczenia zaawansowanej choroby z lekiem/lakami anty-HER2?).</p> <p>Według ESMO u chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu niekwalifikującymi się do leczenia miejscowego tukatynib z kapecytabiną i trastuzumabem jest preferowaną terapią u chorych wcześniej otrzymujących w 1. linii trastuzumab z chemioterapią (docetakselem) ± peruzumabem w porównaniu do trastuzumabu derukstekanu jednak obie terapie mają identyczną kategorię (II, A).</p> <p>Do badania III fazy EMILIA z trastuzumabem emtanzyną nie włączano pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu oraz takich, u których leczenie miejscowe z powodu przerzutów stosowano w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją. Łącznie z prawdopodobnymi konsekwencjami budowy leku (przeciwciała vs. drobna cząsteczka) stanowi to możliwe uzasadnienie dla preferowania tukatynibu w 2. linii leczenia anty-HER2 u chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu. <u>Te czynniki nie mają jednak zastosowania u chorych bez przerzutów do mózgu, gdzie refundowanym standardem leczenia 2. linii anty-HER2 jest trastuzumab emtanzyna.</u></p> <p>NCCN zaleca tukatynib w 3. linii niezależnie od obecności przerzutów w mózgu, a dopuszcza w 2.</p>
<p>Czy trastuzumab w monoterapii lub terapii skojarzonej może być stosowany we wnioskowanej populacji? Jeśli jest stosowany w terapii skojarzonej to czy jest to terapia refundowana?</p>	<p>NIE - populacja obejmuje chorych z nieskutecznością dwóch linii leczenia anty-HER2, w tym trastuzumabu i trastuzumabu emtanzyny. U takich chorych skuteczność monoterapii trastuzumabem lub trastuzumabu w skojarzeniu jest niepotwierdzona. Kontynuacja podawania trastuzumabu (była i jest) zalecana po progresji podczas wcześniejszej terapii z trastuzumabem wraz ze zmianą leku cytotoksycznego, ale nie dotyczy to sytuacji progresji po lekach anty-HER2 nowszej generacji.</p>
<p>Proszę o wskazanie jakie schematy chemioterapii są najczęściej stosowane w analizowanej populacji?</p>	<p>Lapatynib z kapecytabiną Chemioterapia (związek platyny, winorelbina, kapecytabina, gemcytabina itd.)</p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>Obecne zapisy programu lekowego B.9.FM formalnie nie pozwalają na jakiegokolwiek leczenie anty-HER2 chorych, którzy mają nawrót po zakończeniu terapii adiuwantowej trastuzumabem emtanzyną. Jest to problem medyczny, który będzie narastał i wymaga podjęcia przez MZ decyzji. Możliwość leczenia anty-HER2 nawrotu istnieje wyłącznie u chorych leczonych pooperacyjnie trastuzumabem, ale nie trastuzumabem emtanzyną. Uznanie, że jeśli w programie jest mowa o trastuzumabie to oznacza trastuzumab lub trastuzumab emtanzynę jest nieuprawnione formalnie i merytorycznie. Przyczyną obecnej sytuacji było dołączenie mniej więcej rok temu trastuzumabu emtanzyny do leczenia uzupełniającego zamiast trastuzumabu (u chorych bez całkowitej remisji po leczeniu</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
	<p>przedoperacyjnym zawierającym lek/i anty-HER2) bez modyfikacji pozostałych części programu.</p> <p>Należy w programie uściślić czy zapisy o liniach (o te zapisy ile są konieczne) odnoszą się do linii leczenia zaawansowanej choroby z użyciem leku anty-HER2 czy leczenia zaawansowanej choroby w ogóle czy też może leczenia anty-HER2 w ogóle? O wiele lepiej i jaśniej byłoby napisać jakie leki anty-HER2 musiałyby być zastosowane wcześniej i okazać się nieskuteczne. W przypadku leków stosowanych w chorobie zaawansowanej definicja nieskuteczności jest oczywista, jednak w przypadku leków stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym musi uwzględniać czas do nawrotu.</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Propozycje zawarłem w uwagach do zapisów programu.</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>-</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>Informacja wyżej.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>-</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>-</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.13), 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 są: capecytabinum, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, fulvestrantum, gemcitabinum, ifosfamidum, methotrexatum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, trastuzumabum, vincristinum, vinorelbinum.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy				Ocena wyboru wg analityków Agencji
- lapatynib + kapecytabina; - trastuzumab emtanzyny; - chemioterapia (np. kapecytabina, winorelbina, paklitaksel, karboplatyna)	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.				Wybór komparatora uznano za prawidłowy.
	[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]					

W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych z dnia 12.01.2023 r., znak OT.4231.70.2022.KO.3 Agencja zwróciła się z prośbą o wyjaśnienie dotyczące uwzględnienia w ramach porównania TUK+TRA+KAP 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 (...) [Redacted]

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 Tukysa (TUK, tukatynib) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną (KAP) i trastuzumabem (TRA) w leczeniu HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2. Z uwagi na wnioskowaną refundację w istniejącym programie lekowym B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, ocenę przeprowadzono w porównaniu z substancjami czynnymi finansowanymi w ww. programie. Za komparatory dla TUK we wnioskowanym wskazaniu przyjęto trastuzumab emtanzyny (T-DM1) oraz skojarzenie lapatynibu i kapecytabiny (LAP + KAP). Dodatkowo uwzględniono terapie z katalogu chemioterapii stosowane w leczeniu raka piersi (winorelbina, kapecytabina).

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi o statusie HER2+, którzy otrzymali co najmniej dwa schematy leczenia anty-HER2 w przeszłości. Populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego*.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.	-
Interwencja	Tukatynib w skojarzeniu z trastazumabem i kapecytabiną, w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Niezgodna z założonymi kryteriami włączenia	-
Komparatory**	<ul style="list-style-type: none"> lapatyn b + kapecytabina; trastuzumab emtanzyna; winorelbina; kapecytabina. 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"> przeżycie wolne od progresji choroby; przeżycie całkowite; odpowiedź na leczenie; jakość życia; profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	-
Typ badań [^]	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji (nie 	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy niesystematyczne; Opisy przypadków; Opracowania poglądowe; Badania niezgodne z założonymi kryteriami włączenia. 	-

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

*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.

^W ramach podetapów przeglądu, wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie na stronie EMA, celem zidentyfikowania publikacji zawierających dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa z badań 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. 3.5. AKL Wnioskodawcy).

Szczegółową metodologię przeglądu przeprowadzonego w powyższej analizie, w tym m.in. kryteria włączenia i wykluczenia badań przedstawiono w rozdz. 4. AKL wnioskodawcy.

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 i Cochrane Library (data wyszukiwania: 24.02.2022 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 URPLWMIpB, 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 4.01.2023 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Lin 2022, w której raportowano wyniki analizy eksploracyjnej przeprowadzonej w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu włączonej do badania HER2CLIMB, spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Ostatniej aktualizacji wyszukiwania dokonano w styczniu 2023 roku z wykorzystaniem baz danych: Medline, Embase, Cochrane Library. 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 podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie pierwotne - HER2CLIMB, porównujące tukatynib (TUK) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i kapecytabiną (KAP) ze schematem placebo (PLC), trastuzumab i kapecytabina w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym

rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem oraz trastuzumabem emtanzyną (publikacja pełnotekstowa Murthy 2020, data odcięcia danych: 4.09.2019 r., mediana okresu obserwacji: 14 miesięcy).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również zaktualizowane, końcowe wyniki badania HER2CLIMB raportowane w publikacji Curigliano 2021 (data odcięcia danych: 8.02.2021 r., mediana okresu obserwacji 29,6 miesięcy). Ze względu na metodykę końcowego etapu badania, w tym zniesienie zaślepienia chorych oraz możliwość przejścia z grupy kontrolnej do grupy badanej (ang. cross-over), przedstawienie wyników zostało ograniczone przez wnioskodawcę do ramienia interwencji badanej.

Dodatkowo uwzględniono wyniki badania HER2CLIMB przedstawione w publikacji Lin 2020, w której analizowano podgrupę chorych z przerzutami do mózgu oraz dane z publikacji Mueller 2021 dotyczące wyników oceny jakości życia. W zakresie wybranych punktów końcowych wykorzystano

Ponadto, w ramach dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (rozdz.4.2.2.1) analitycy Agencji przedstawili wyniki zaktualizowanej analizy eksploracyjnej dotyczącej podgrupy pacjentów przerzutami do mózgu włączonych do badania HER2CLIMB raportowane w publikacji Lin 2022 (publikacja pierwotna Lin 2020).

Ponadto do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 3 przeglądy systematyczne, publikacje: DeBusk 2021, Simmons 2022, Zhang 2021.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania HER2CLIMB, stanowiącego podstawowe źródło danych o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania tukatynibu (TUK) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i kapecytabiną (KAP) w porównaniu z trastuzumabem i kapecytabiną.

Szczegółowy opis badania znajduje się w rozdziale 17.3.1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
HER2CLIMB (Murthy 2020, Lin 2020, Mueller 2021, Curigliano 2021, dane udostępnione przez wnioskodawcy) <u>Źródło finansowania:</u> Seattle Genetics	<u>Typ badania:</u> - Międzynarodowe, wieloośrodkowe (155 ośrodków w 15 krajach); - randomizowane, podwójnie zaślepienie*, kontrolowane placebo i aktywnym komparatorem, - typ hipotezy: superiority <u>Interwencje:</u> - grupa badana TUK+TRA+KAP: TUK 300 mg 2xdobę w skojarzeniu z TRA (w początkowej dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg raz na 21 dni, podanie i.v. lub sc) i KAP (2 000 mg/m ² w 2 podzielonych dawkach w dniu	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - potwierdzony HER2 dodatni zaawansowany rak piersi**; - stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1; - stosowanie wcześniej terapii trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1; - progresja nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po ostatniej terapii układowej (potwierdzona przez badacza) lub nietolerancja ostatniej terapii układowej; - wiek ≥ 18 r.ż.; - mierzalna choroba nowotworowa zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1); - przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy; <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - wcześniejsze leczenie przerzutów kapecytabiną lub/i lapatynibem w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem przypadków, w których lapatynib/kapecytabinę podawano przez ≤21	<u>Pierwszorzędowe:</u> - PFS (BICR) – ocena zaślepiena, wg niezależnej komisji centralnej <u>Drugorzędowe:</u> - OS; - PFS (BICR) w subpopulacji pacjentów z przerzutami do mózgu w czasie rozpoczęcia badania; - ORR (BICR); - jakość życia; - ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>1. - 14 w ramach 21- dniowego cyklu).</p> <p>- grupa kontrolna (TRA+KAP): placebo w skojarzeniu z TRA (w początkowej dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg raz na 21 dni, i.v. lub sc) i KAP (2 000 mg/m² w 2 podzielonych dawkach w dniu 1. -14 w ramach 21-dniowego cyklu).</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji</u></p> <p>Etap główny badania (data odcięcia danych: 4.09.2019 r.): 14 mies.^;</p> <p>Etap przedłużony badania (data odcięcia danych: 8.02.2021): 29,6 mies^^.</p>	<p>dni i przerwano z przyczyn innych niż progresja choroby lub ciężka toksyczność);</p> <p>- wcześniejsze leczenie eratynibem, afatynibem lub innym badaniem inhibitorem HER2/receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu lub inhibitorem kinazy tyrozyny;</p> <p>- wcześniejsze leczenie, w wyniku którego uzyskano dawkę antracyklin równoważną skumulowanej dawce doksorubicyny >450 mg/m², epirubicyny >720 mg/m², mitoksantronu >120 mg/m², idarubicyny >90 mg/m², liposomalnej doksorubicyny >550 mg/m²;</p> <p>- układowe leczenie przeciwnowotworowe, radioterapia obszarów innych niż ośrodkowy układ nerwowy lub terapia innym badaniem lekiem stosowane ≤3 tygodnie przed rozpoczęciem badania lub uczestnictwo w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia chorych z przerzutami do mózgu (wybrane):</u></p> <p>- wsze kie zmiany w mózgu wymagające natychmiastowego leczenia miejscowego (możliwe włączenie do badania po zastosowaniu terapii miejscowej);</p> <p>- nieleczone zmiany w mózgu o wielkości >2,0 cm, chyba że zgodę wyraził badacz;</p> <p>- rozpoznanie lub podejrzenie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzone przez badacza.</p> <p><u>Liczba poprzednich linii leczenia (mediana):</u></p> <p>- Grupa TUK+TRA+KAP: 4 (2; 14)</p> <p>- Grupa PLC+TRA+KAP: 4 (2; 17)</p> <p><u>Poprzednie linie leczenia raka z przerzutami (mediana):</u></p> <p>- Grupa TUK+TRA+KAP: 3 (1; 14)</p> <p>- Grupa PLC+TRA+KAP: 3 (1; 13)</p> <p><u>Przerzuty go mózgu w momencie rozpoczęcia badania, n (%):</u></p> <p>- Grupa TUK+TRA+KAP: 48,3%</p> <p>- Grupa PLC+TRA+KAP: 46,0%</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania (na podstawie Curigliano 2021): n=398/612 (65%) – ogółem</u></p> <p>- Grupa TUK+TRA+KAP: 256/410 (62,4%) chorych¹, w tym: 229 (55,9%) z powodu zgonu, 22 (5,4%) z powodu wycofania zgody, 5 (1,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</p> <p>- Grupa PLC+TRA+KAP: 142/202 (70,3%) chorych², w tym: 136 (67,3%) z powodu zgonu, 5 (2,5%) z powodu wycofania zgody, 1 (0,5%) chorego z powodu decyzji lekarza.</p>	

*po przeprowadzeniu pierwotnej analizy wyników (ang. primary analysis) – data odcięcia 4.09.2019 r. (Murthy 2020), w ramach kolejnego etapu badania zniesiono zaślepienie oraz dopuszczono możliwość przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy interwencji (ang. cross-over). Końcowe wyniki raportowano w publikacji Curigliano 2021.

**na podstawie analizy immunohistochemicznej, hybrydyzacji in situ lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ potwierdzonej w centralnym laboratorium (nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH));

^wyniki raportowane do daty odcięcia 4.09.2019 r. przedstawiono w AKL wnioskodawcy na podstawie publikacji Murthy 2020

^^wyniki raportowane do daty odcięcia 8.02.2021 r. przedstawiono na podstawie publikacji Curigliano 2021

Skróty: BICR (ang. blinded independent central review) – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji; 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; 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; TUK – tukatynib, TRA – trastuzumab, KAP – kapecytabina.

Charakterystykę włączonych opracowań wtórnych oraz [redacted] w rozdziałach 17.11 i 17.13.2-8 AKL wnioskodawcy.

¹ 6 chorych zrandomizowanych do ramienia TUK nie otrzymało badanego leku

² 5 chorych zrandomizowanych do ramienia PLC nie otrzymało badanego leku, natomiast 26 chorych przeszło do ramienia TUK (12,9%)

Poniżej przedstawiono definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w randomizowanym badaniu HER2CLIMB.

Tabela 13. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniach HER2CLIMB (na podstawie AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.6.2.1)

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	<p>Czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby, ocenianej przez zaślepioną, należną centralną komisję (BICR), lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) w populacji pierwszych 480 zrandomizowanych chorych (populacji objętej analizą pierwszorzędnego punktu końcowego) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Przeżycie wolne od progresji choroby, ocenione przez zaślepioną, należną centralną komisję, wśród chorych, u których na początku leczenia występowały przerzuty do mózgu stanowiło drugorzędowy punkt końcowy z korektą poziomu istotności uwzględniającej liczbę weryfikowanych hipotez.</p> <p>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (CNS-PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby w mózgu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. CNS-PFS stanowiło eksploracyjny punkt końcowy (Lin 2020).</p>
Całkowite przeżycie (OS)	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.
Odpowiedź na leczenie	<p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek chorych z mierzalną chorobą na początku leczenia, u których odnotowano potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź ocenianą przez zaślepioną, należną centralną komisję. ORR stanowiło drugorzędowy punkt końcowy z korektą poziomu istotności uwzględniającej liczbę weryfikowanych hipotez.</p> <p>Potwierdzoną wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie oceniano jako zmianę w sumy średnic wszystkich docelowych zmian w mózgu oraz uwzględnienie zmian nowych i innych niż docelowe, przy zastosowaniu progów odpowiedzi i progresji RECIST 1.1. (Lin 2020).</p>
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	<p>Czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowano jako czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej, która została następnie potwierdzona) do udokumentowanej progresji choroby według RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>Czas trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od wystąpienia pierwszej obiektywnej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do udokumentowanej wewnątrzczaszkowej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. DOR stanowiło eksploracyjny punkt końcowy.</p>
Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR)	Odsetek chorych, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź CR (odpowiedź całkowita) lub PR (odpowiedź częściowa) lub SD (stabilizacja choroby) utrzymujące się przez ≥ 6 miesięcy (tj. brak udokumentowanego PD (progresja choroby) lub zgonu w ciągu 6 miesięcy od daty randomizacji) oceniany przez BICR z zastosowaniem kryteriów oceny odpowiedzi w guzach twardych (RECIST) 1.1*.
Jakość życia	<p>Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Chorzy wypełniali kwestionariusz HRQoL przed podaniem leczenia w 1. dniu cyklu 1, co dwa cykle w trakcie dalszych cykli, co trzy cykle począwszy od cyklu 12 oraz podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej każdego chorego po przerwaniu leczenia (niezależnie od liczby ukończonych cykli).</p> <p>Zmiana jakości życia według kwestionariusza EQ-5D-5L została oceniona na pięciowymiarowej skali (brak problemów, niewiele problemów, umiarkowane problemy, poważne problemy i skrajne problemy), obejmującej następujące zagadnienia: mobilność, zwykłe czynności, samoopieka, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Wyższy wynik wskazuje na niższą jakość życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL).</p> <p>Narzędzie EQ-5D-5L zawiera również wizualną skalę analogową (EQ-VAS), w której oceniany jest ogólny stan zdrowia na pionowej skali w zakresie od 0 (najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia). Znaczące pogorszenie HRQoL zdefiniowano jako spadek wyniku EQ-VAS o 7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej.</p>
Profil bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (zdefiniowanych zgodnie z MedDRA, wersja 22.0, oraz NCI CTCAE, wersja 4.03). Zmiany parametrów życiowych i wyników badań laboratoryjnych oceniano u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków lub placebo.

*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
- Progresja 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
- Progresja 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 14. 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
HER2CLIMB	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Opracowania wtórne włączone do AKL wnioskodawcy oceniono w skali AMSTAR 2, zgodnie z którą jakość przeglądów DeBusk 2021, Zhang 2021 oceniono jako niską (jedna negatywna ocena w domenie krytycznej), a przeglądu Simmons 2022 na bardzo niską (negatywna ocena w więcej niż jednej krytycznej domenie). Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 15. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 przeprowadzona przez wnioskodawcę

Ocena krytycznych domen	Publikacja		
	DeBusk 2021	Simmons 2022	Zhang 2021
Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)	TAK	NIE	TAK
Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)	TAK	NIE	NIE
Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)	TAK	NIE	TAK
Adekwatność metod meta analitycznych (pozycja 11)	TAK	Nie ma zastosowania	TAK
Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)	TAK	NIE	TAK
Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)	NIE	Nie ma zastosowania	Częściowo tak
Ocena końcowa	Niska	Bardzo niska	Niska

*opracowanie wtórne uwzględnione przez analityków Agencji

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 text block]

Ograniczenia przeprowadzonej analizy przedstawiono w rozdz. 4.1.4.

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez analityków:

- w analizie OS przeprowadzonej w badaniu HER2CLIMB uwzględniano pacjentów, którzy otrzymywali kolejne terapie przeciwnowotworowe (202 pacjentów (69,2%) w grupie leczenia skojarzonego tukatynibem i 139 pacjentów (79,4%) w grupie placebo). Związku z tym, istnieje niepewność w zakresie wpływu kolejnych terapii na wyniki dotyczące przeżycia całkowitego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

[Redacted text block]

- Po zakończeniu badania głównego HER2CLIMB w etapie przedłużonym (publikacja Curigliano 2021) złożone zostało zaślepienie chorych, którzy mogli przejść z grupy kontrolnej do grupy badanej. Ze względu na metodykę badania cross-over i związane z nią ograniczenia w analizie zdecydowano się przedstawić tylko wyniki dla ramienia interwencji badanej;

Komentarz analityków Agencji: Należy podkreślić, iż publikacja Curigliano 2021 obejmowała wyniki obu badanych grup, w tym końcowe wyniki analizy przeżycia. Zdaniem analityków Agencji wskazane przez wnioskodawcę uzasadnienie dotyczące metodyki badania stanowi jego ograniczenie, w tym również w zakresie wnioskowania o istotności uzyskanych wyników. Nie uzasadnia natomiast wybiórczej prezentacji danych dla ramienia interwencji co stanowi błąd analityczny, który ogranicza możliwość interpretacji wyników badania HER2CLIMB zaprezentowanych w publikacji Curigliano 2021.

W związku z powyższym w ramach przedmiotowego opracowania analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników uwzględniających ramię PLC + KAP + TRA oraz wyniki analizy porównawczej raportowane w publikacji Curigliano 2021, uznając za zasadne omówienie wykazanych różnic między analizowanymi grupami.

- w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryterium interwencji i populacji. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż produkt leczniczy Tukysa został dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej 10 grudnia 2020 roku.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii tukatynibem z LAP+KAP oraz T-DM1 we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest również badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną dla porównania TUK vs chemioterapia w analizowanej populacji.

- Zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi w proponowanym programie lekowym do leczenia tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną mają być kwalifikowani pacjenci w trzeciej lub czwartej linii leczenia przerzutowego raka piersi, a w drugiej tylko w przypadku, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca anty-HER2. Podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami anty-HER2.

Przy czym, populację zakwalifikowaną do badania HER2CLIMB stanowią pacjenci, u których w ramach wcześniejszego leczenia zastosowano pertuzumab, trastuzumab i T-DM1 w leczeniu raka piersi, w tym co najmniej 1 linię leczenia anty-HER2 w ramach terapii choroby zaawansowanej lub przerzutowej. Mediana poprzednich linii leczenia wyniosła 4 w populacji ogólnej oraz 3 u pacjentów z przerzutami. Tym samym wydaje się, że pacjenci analizowani w badaniu HER2CLIMB są bardziej przeleczeni niż chorzy kwalifikowani do leczenia w ramach II linii programu lekowego.

- Należy zwrócić również uwagę, iż do leczenia tukatynibem w ramach np. II linii leczenia choroby przerzutowej w proponowanym programie lekowym mogliby się kwalifikować pacjenci uprzednio nieleczeni pertuzumabem lub pacjenci, u których nie zastosowano trastuzumabu emtanzyny. Jednocześnie, uprzednie leczenie m.in. pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyny stanowiło kryterium włączenia do badania HER2CLIMB.

W odpowiedzi na powyższe zagadnienie, Prof. Piotr Potemski w przesłanej opinii wskazuje: *Biorąc pod uwagę ograniczenia refundacyjne (pertuzumab w Polsce może być stosowany z pewnymi ograniczeniami wyłącznie w 1. linii leczenia przerzutowego raka w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem albo w leczeniu przedoperacyjnym w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, ale nie w leczeniu adiuwantowym),*

wymóg konieczności wcześniejszego podania tego preparatu w sposób znaczny ograniczyłby populację. Nie ma to również uzasadnienia medycznego z uwagi na to, że pertuzumab nie jest lekiem stosowanym samodzielnie tylko łącznie z trastuzumabem (i lekiem cytotoksycznym) zwiększając jego efektywność i nie jest traktowany jako kolejna samodzielna linia terapii anty-HER2, a jego mechanizm działania polega na blokowaniu innej domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2 niż trastuzumab. Tukatynib ma natomiast odmienny mechanizm działania niż obydwa przeciwciała anty-HER2, ponieważ hamuje kinazę receptora HER2 (domena wewnątrzkomórkowa).

W związku z tym uważam, że wymogiem koniecznym powinno być wcześniejsze leczenie trastuzumabem skojarzonym lub nie z pertuzumabem. Chore, które nie otrzymały pertuzumabu, mogą być leczone tukatynibem.

Trastuzumab emtanzyny jest koniugatem trastuzumabu i leku cytotoksycznego i stanowi samodzielną linię leczenia anty-HER2 (w terapii uzupełniającej oraz paliatywnej). Uważam, że chore, które nie otrzymały wcześniej trastuzumabu emtanzyny nie powinny być leczone tukatynibem, ponieważ nie ma danych wskazujących na przewagę tukatynibu nad trastuzumabem emtanzyną (są natomiast dane pochodzące z badania III fazy EMILIA) na przewagę trastuzumabu emtanzyny nad lapatynibem z kapecytabiną). Wyjątkiem mogą być chore z przerzutami do mózgu, ale jest to dyskusyjne (...).

Zwracam uwagę, że wcześniejsze leczenie lapatynibem powinno – moim zdaniem - być czynnikiem wykluczającym z terapii tukatynibem (podobny mechanizm działania oraz przede wszystkim refundacja lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, a kapecytabina jest lekiem stosowanym łącznie z tukatynibem).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę uwzględniono wyniki badania HER2CLIMB raportowane dla dwóch punktów czasowych w ramach:

- analizy pierwotnej (data odcięcia danych 4.09.2020 r.) – mediana czasu obserwacji 14 mies. (95%CI: 14,9-41,5) dla obu grup (publikacje Murthy 2020, Lin 2020, Mueller 2021).
- analizy końcowej (8.02.2021 r.) – mediana okresu obserwacji 29,6 miesięcy - dodatkowe 15,6 miesiąca względem analizy pierwotnej (publikacja Curigliano 2021).

Po dacie odcięcia danych do pierwotnej analizy danych, zniesione zostało zaślepienie chorych oraz dopuszczono możliwość przejścia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej. Jak w wskazano w AKL wnioskodawcy, ze względu na metodykę badania cross-over i związane z nią ograniczenia w analizie zdecydowano się przedstawić tylko wyniki dla ramienia interwencji badanej. Ogółem 26/202 (12,9%) chorych grupy PLC przeszło do ramienia TUK.

W związku z powyższym wyniki uwzględniające ramię PLC + KAP + TRA oraz wyniki analizy porównawczej raportowane w publikacji Curigliano 2021 zostały uzupełnione przez analityków Agencji (szczegółowy komentarz w rozdz. 4.1.4.)

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie TUK + KAP + TRA vs PLC + KAP + TRA (badanie HER2CLIMB)

Przeżycie wolne od progresji choroby – pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwotna analiza wyników badania HER2CLIMB (data odcięcia danych: 4.09.2019 r., Murthy 2020) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść TUK + KAP + TRA w porównaniu z PLC + KAP + TRA w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (46% redukcja ryzyka progresji lub zgonu, HR=0,54 (95% CI, 0,42; 0,71)). Mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca w grupie badanej oraz 5,6 miesiąca grupie kontrolnej.

Oszacowany wskaźnik 12-mies. PFS oceniany przez niezależną komisję (BICR) w populacji ogólnej wynosił 33,1% w grupie badanej oraz 12,3% w grupie kontrolnej.

Wyniki dotyczące PFS raportowane w ramach analizy post-hoc (publikacja Curigliano 2021, data odcięcia danych: 8.02.2021 r.), dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 29,6 miesięcy (dodatkowe 15,6 miesiąca względem głównego badania) pozostają zgodne wynikami pierwotnej analizy danych. Mediana PFS wyniosła

7,6 miesiące w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 4,9 miesiąca zaś związaną z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 43% HR=0,57 (95%CI:0,47; 0,70), $p < 0,00001$).

Tabela 16. Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby – badanie HER2CLIMB (Murthy 2020, Curigliano 2021)

Punkt końcowy	Mediana okresu obs. (mies.)	Populacja	TUK + KAP + TRA		PLC + KAP + TRA		HR (95% CI), wartość p
			Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
HER2CLIMB – Murthy 2020							
PFS – BICR	14	Populacja objęta analizą I-rzęd. punktu końcowego [^]	7,8 (7,5; 9,6)	320	5,6 (4,2; 7,1)	160	0,54 (0,42; 0,71), < 0,001
		Ogólna	8,1 (7,6; 9,6)	410	5,5 (4,3; 6,9)	202	0,54 (0,42; 0,68)^{^^}
HER2CLIMB – Curigliano 2021*							
PFS – ocena badacza [#]	29,6	Ogólna	7,6 (6,9; 8,3)	410	4,9 (4,1; 5,6)	202	0,57 (0,47; 0,70), < 0,00001

[^]populacja chorych, w której oceniano pierwszorzędowy, obejmowała pierwszych 480 zrandomizowanych do badania chorych

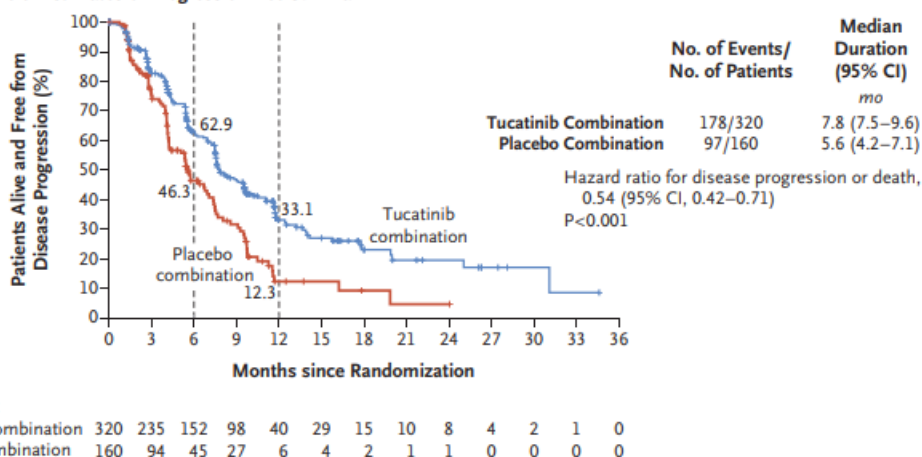
*analiza post-hoc przeprowadzona w ramach przedłużonego etapu badania

[#]wyniki dla ramienia komparatora oraz wartości HR zostały uzupełnione przez analityków Agencji

^{^^}nie raportowano wartości p

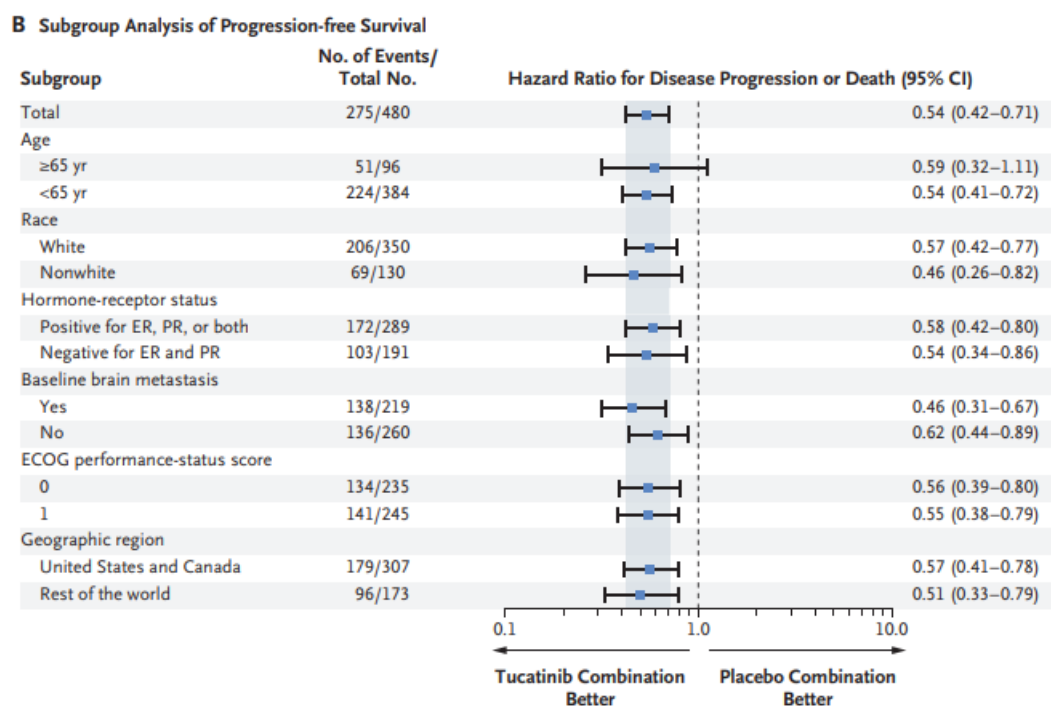
Skróty: PFS – przeżycia wolne od progresji choroby; TUK – tukatynib; PLC – placebo; BICR – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji; KAP – kapecytabina; TRA – trastuzumab

A Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival



Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (BICR) – populacja objęta analizą I-rzęd. punktu końcowego, badanie HER2 (Murthy 2020)

W ramach pierwotnej analizy danych, istotnie statystycznie wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie TUK + KAP + TRA w porównaniu z PLC + KAP + TRA raportowano w większości analizowanych podgrup, w tym m.in. u chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania, chorych o stanie sprawności wg w skali ECOG 0 lub 1, chorych z dodatnim i ujemnym statusem receptora hormonalnego. Brak IS różnic w zakresie PFS obserwowano w podgrupie pacjentów ≥ 65 roku życia. Szczegóły przedstawia poniższa rycina.



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji – analiza w podgrupach, badanie HER2CLIMB (Murthy 2020)

Przeżycie całkowite

Wyniki analizy przeżycia przeprowadzonej w ramach pierwotnej analizy danych (Murthy 2020, data odcięcia danych: 4.09.2019 r.) wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię TUK + KAP + TRA o ok. 34% w porównaniu do PLC + KAP + TRA (HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)). Oszacowany wskaźnik 24-mies OS wyniósł 44,9% w grupie badanej oraz 26,6% w grupie kontrolnej. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 21,9 miesiąca w grupie TUK + KAP + TRA i 17,4 miesiąca w PLC + KAP + TRA.

Zgodnie końcową analizą danych (publikacja Curigliano 2021, data odcięcia danych: 8.02.2021 r.), wyniki analizy przeżycia również wskazują na osiągnięcie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów leczonych TUK + KAP + TRA w porównaniu do PLC + KAP + TRA (HR=0,73 (95%CI: 0,59; 0,90), $p < 0,00001$). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 24,7 mies. w grupie badanej oraz 19,2 mies. w grupie kontrolnej. Wskaźnik OS po 24-mies. wyniósł 51% w grupie TUK + KAP + TRA i 40% w PLC + KAP + TRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – populacja ogólna, badanie HER2CLIMB (Murthy 2020, Curigliano 2021)

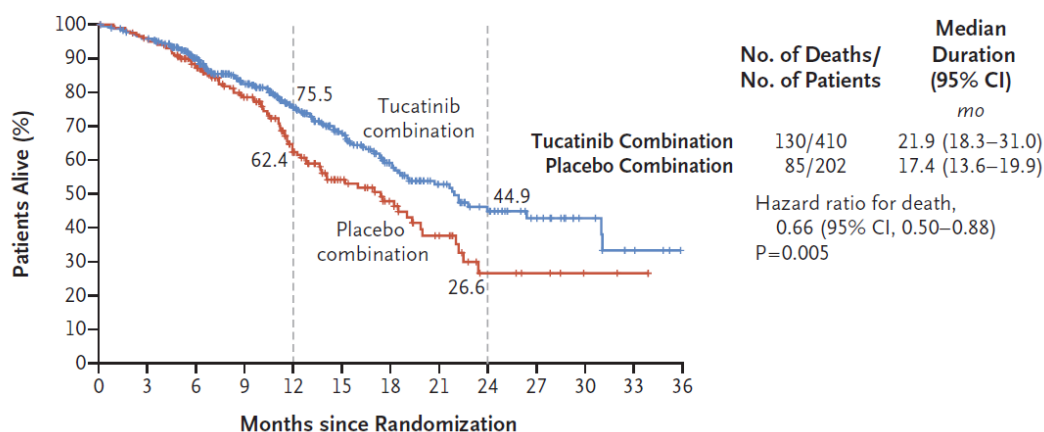
Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	TUK + KAP + TRA		PLC + KAP + TRA		HR (95% CI), wartość p
		Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	
HER2CLIMB – Murthy 2020						
OS – BICR	14	21,9 (18,3; 31,0)	410	17,4 (13,6; 19,9)	202	0,66 (0,50; 0,88), 0,004
HER2CLIMB – Curigliano 2021*						
OS – ocena badacza [#]	29,6	24,7 (21,6; 28,9)	410	19,2 (16,4; 21,4)	202	0,73 (0,59; 0,90), < 0,00001

*analiza post-hoc przeprowadzona w ramach przedłużonego etapu badania

[#]wyniki dla ramienia komparatora oraz wartości HR zostały uzupełnione przez analityków Agencji

Skróty: OS – przeżycia całkowite; TUK – tukatynib; PLC – placebo; BICR – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji; KAP – kapecytynib; TRA – trastuzumab

A Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival



No. at Risk

Tucatinib combination	410	388	322	245	178	123	80	51	34	20	10	4	0
Placebo combination	202	191	160	119	77	48	32	19	7	5	2	1	0

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego – badanie HER2CLIMB (Murthy 2020)

Odpowiedź na leczenie (ocena BICR)

Na podstawie wyników badania HER2CLIMB wykazano istotnie większą (ok. 2,3-krotnie) szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (wg oceny niezależnej komisji) w grupie TUK+TRA+KAP w porównaniu z grupą PLC+TRA+KAP (OR=2,31 (95%CI: 1,52; 3,51)). Obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano odpowiednio u 40,6% chorych w grupie badanej oraz u 22,8% chorych w grupie kontrolnej. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy interwencji raportowano w odniesieniu do częstości występowania PR oraz PD. Natomiast stabilizacją choroby obserwowano IS częściej w grupie PLC+TRA+KAP w porównaniu z TUK+TRA+KAP (OR=0,59 (95%CI: 0,41; 0,86)).

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie – populacja ogólna, badanie HER2CLIMB (źródło AKL poufne dane wnioskodawcy, Murthy 2020)

Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
ORR BICR	138 (40,6)	340	39 (22,8)	171	2,31 (1,52; 3,51)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)
CR	3 (0,9)		2 (1,2)		0,75 (0,12; 4,54)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d
PR	135 (39,7)		37 (21,6)		2,38 (1,56; 3,64)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)
SD	155 (45,6)		100 (58,5)		0,59 (0,41; 0,86)	-0,13 (-0,22; -0,04)	8 (5; 25)
PD	27 (7,9)		24 (14,0)		0,53 (0,29; 0,95)	-0,06 (-0,12; -0,002)	16 (8; 500)[^]
Nieosiągalne do oceny	0 (0,0)		1 (0,6)		0,05 (0,0008; 3,21)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d
Brak danych	20 (5,9)		7 (4,1)		1,46 (0,61; 3,53)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d

[^]NNH

Skróty: TUK – tukatynib; PLC – placebo; BICR – zaslepiena, niezależna ocena centralnej komisji; KAP – kapecytabina; TRA – trastuzumab; ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; PD – progresja choroby; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja choroby; CBR – wskaźnik korzyści klinicznych

Jakość życia

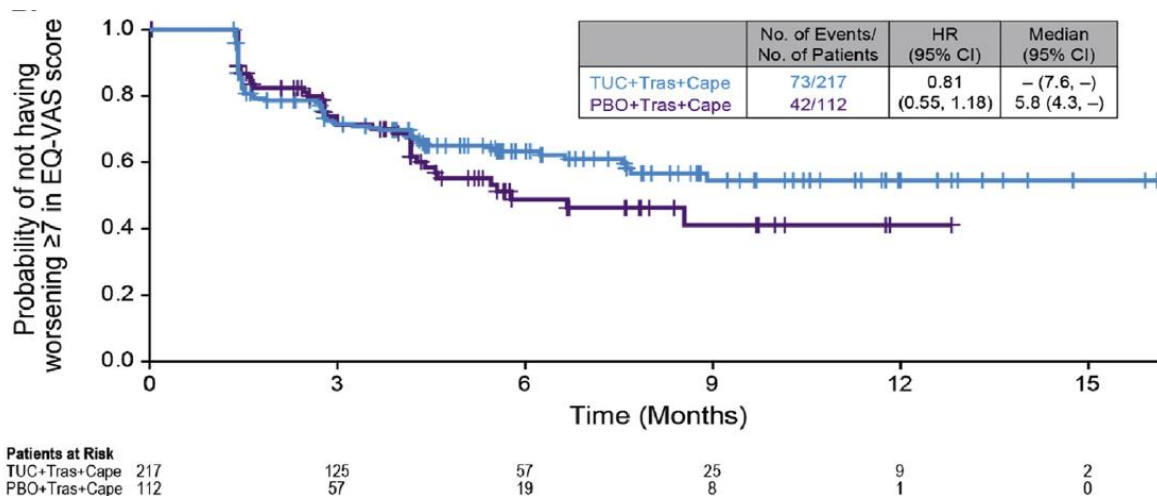
Ocena jakości życia w badaniu *HER2CLIMB* stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Wyniki dotyczące zmiany jakości życia przedstawiono na podstawie danych uzyskanych od wnioskodawcy oraz publikacji Mueller 2021.

Brak istotnie statystycznych różnic między grupami obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia jakości życia (HR: 0,81, 95% CI: 0,55; 1,18) ocenianej z wykorzystaniem skali EQ-5D-VAS. Mediana czasu do pogorszenia nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 5,8 (95% CI: 0,43; n/o).

Istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji raportowano w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie rozpoczęcia badania, w przypadku której odnotowano zmniejszenie o 49% ryzyka pogorszenia jakości życia (HR: 0,51, 95% CI: 0,28; 0,93). Wśród chorych z przerzutami do mózgu mediana czasu do pogorszenia nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 5,5 (95% CI: 0,42; n/o). Nie odnotowano IS różnic w podgrupie pacjentów bez przerzutów do mózgu w momencie rozpoczęcia badania.

Tabela 19. Czas do pogorszenia jakości życia – HER2CLIMB (źródło: AKL wnioskodawcy)

Populacja	OBS, mediana [mies.]	TUC+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L VAS						
Ogółem	14 mies.	n/o (7,6 n/o)	217	5,8 (4,3; n/o)	112	0,81(0,55; 1,18)
Przerzuty do mózgu w momencie rozpoczęcia badania		n/o (n/o; n/o)	107	5,5 (4,2; n/o)	56	0,51(0,28; 0,93)



Rysunek 4. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia (≥ 7 pkt) według kwestionariusza EQ VAS w populacji objętej analizą HRQoL (populacja ogólna).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną TUC+TRA+KAP a grupą PLC + TRA+KAP w zakresie zmiany jakości życia względem wartości początkowych mierzonych z zastosowaniem kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz EQ-5D-5L VAS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Dodatkowe wyniki dot. skuteczności TUK+TRA+KAP vs PLC+TRA+KAP – subpopulacja chorych z przerzutami do mózgu HER2CLIMB (wyniki analizy eksploracyjnej na podstawie publikacji Lin 2020)

Poniżej, skrótkowo przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej dotyczącej podgrupy pacjentów przerzutami do mózgu włączonej do badania HER2CLIMB, które raportowano w AKL wnioskodawcy na podstawie w publikacji Lin 2020.

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 6 w AKL wnioskodawcy. Natomiast zaktualizowane dane przedmiotowej analizy eksploracyjnej zostały przedstawione na podstawie publikacji Lin 2022 przez analityków Agencji w rozdz. 4.2.2.1.

Przeżycie wolne od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (CNS-PFS), przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dla subpopulacji chorych z przerzutami do mózgu raportowane w publikacji Lin 2020 wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym w grupie TUK + KAP + TRA w porównaniu do PLC + KAP + TRA (HR=0,32 (95% CI: 0,22; 0,48). Mediana CNS-PFS wśród chorych z przerzutami do mózgu wyniosła 9,9 miesiąca w grupie badanej oraz 4,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Wynik IS na korzyść TUK raportowano również w analizowanych podgrupach.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania wyniosła odpowiednio 18,1 miesiąca w grupie badanej i 12 miesięcy w grupie kontrolnej. Istotnie statystycznie, o ok. 42% zmniejszenie ryzyka zgonu obserwowano u pacjentów, u których zastosowano terapię TUK + KAP + TRA w porównaniu do PLC + KAP + TRA (HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85). W podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu zastosowanie tukatynibu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 51% (HR=0,49 (95% CI: 0,30; 0,80). W podgrupie chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu nie raportowano różnic istotnych statystycznie.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela

Tabela 21. Czas wolny od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym w populacji chorych z przerzutami do mózgu – badanie HER2CLIMB (źródło: AKL wnioskodawcy, Lin 2020)

Populacja	OBS, mediana [mies.]	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI), p
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
CNS-PFS – ocena według badacza						
Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	14 mies.	9,9 (8,0; 13,9)	198	4,2 (3,6; 5,7)	93	0,32 (0,22; 0,48), p<0,0001
Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		9,5 (7,5; 11,1)	118	4,1 (2,9; 5,6)	56	0,36 (0,22; 0,57), p<0,0001
Stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		13,9 (9,7; 32,2)	80	5,6 (3,0; 9,5)	37	0,31 (0,14; 0,67), p=0,002
Nieleczone, aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		8,1 (5,5; 11,6)	44	3,1 (1,4; 7,6)	22	b/d
OS						
Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	14 mies.	18,1 (15,5; n/o)	198	12,0 (11,2; 15,2)	93	0,58 (0,40; 0,85), p=0,005
Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		20,7 (15,1; n/o)	118	11,6 (10,5; 13,8)	56	0,49 (0,30; 0,80), p=0,004
Stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		15,7 (13,8; n/o)	80	13,6 (10,2; 22,0)	37	0,88 (0,45; 1,70), p=0,696
Nieleczone, aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		16,5 (12,4; n/o)	44	11,2 (6,0; 19,9)	22	b/d

Skróty: TUK – tukatynib; PLC – placebo; KAP – kapecytabina; TRA – trastuzumab; OS – przeżycia całkowite; CNS-PFS – czas do progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym

12-mies. wskaźnik CNS-PFS według badacza w populacji chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania wyniósł 40,2% w grupie badanej oraz 0% w grupie kontrolnej. Natomiast w podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu 12-mies. wskaźnik PFS wyniósł 35,0% w grupie chorych leczonych TUK w porównaniu do 0,0% wśród chorych stosujących PLC.

Wskaźnik 12-mies. OS wyniósł 70,1% w grupie badanej oraz 46,7% w grupie kontrolnej u chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania. Wskaźnik ten w podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu oszacowano na poziomie 71,7% w ramieniu badanym i 41,1% w ramieniu kontrolnym.

Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (ORR-IC)

Na podstawie danych z publikacji Lin 2020, u pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania wykazano IS większą (ok. 3,5 krotnie) szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej w grupie TUK+TRA+KAP w porównaniu z grupą PLC +TRA+KAP (OR=3,59 (95%CI: 1,06; 12,11). Obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano odpowiednio u 26/55 pacjentów (47,3%) w grupie

badanej oraz u 4/20 (20%) chorych w grupie kontrolnej. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy interwencji raportowano w odniesieniu do częstości występowania PR oraz SD. Brak IS różnic raportowano w zakresie odpowiedzi całkowitej i progresji choroby.

Czas do progresji wtórnej

IS wynik na korzyść ramienia interwencji wykazano u chorych, u których wystąpiła progresja choroby wewnątrzczaszkowej i zastosowano terapię miejscową, a następnie kontynuowano przydzielone leczenie. Mediana czasu od randomizacji do wystąpienia wtórnej progresji (choroby wewnątrzczaszkowej lub trzewnej) lub zgonu w tej podgrupie wyniosła 15,9 miesiąca w ramieniu interwencji i 9,7 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR= 0,29; 95% CI: 0,11; 0,77). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść tukatynibu.

Wyniki opracowań wtórnych

W poniższej tabeli przedstawiono wnioski z opracowań wtórnych włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 22. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Wnioski
DeBusk 2021	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) za pomocą systematycznego przeglądu literatury i metaanalizy sieciowej randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem chorych na nieoperacyjnego/przerzutowego raka piersi HER2+ po zastosowaniu ≥ 1 terapii HER2</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> EMBASE, PubMed i Cochrane Library, a także źródła szarej literatury oraz rejestry badań klinicznych.</p> <p><u>Data przeszukania baz:</u> 23 listopada 2020 r.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Seagen Inc.</p>	<p>Do przeglądu włączono 149 publikacji (44 badania), w których przedstawiono dane dotyczące badanej populacji. Spośród nich do NMA włączono 12¹ randomizowanych badań kontrolowanych; w tym badanie <i>HER2CLIMB</i>, które było badaniem z podwójnie ślepej próbą (pozostałe badania były otwarte).</p> <p>W przypadku modeli efektów stałych dotyczących PFS, pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą (SUCRA) uplasowało schemat TUK+TRA+KAP na najwyższej pozycji zarówno w analizie HR, jak i FP. W dalszej kolejności znalazły się T-DM1 oraz kombinacja NER+KAP.</p> <p>W przypadku modeli efektów stałych dotyczących OS, w analizie SUCRA najwyżej, zarówno w analizie HR, jak i FP, oceniono schemat TUK+TRA+KAP, a następnie PER+TRA+KAP oraz monoterapię T-DM1.</p> <p>Zgodnie z wynkami NMA skojarzenie TUK+TRA+KAP przynosi korzyść wszystkim chorym na przerzutowego raka piersi HER2+.</p>
Simmons 2022	<p><u>Cel przeglądu:</u> identyfikacja badań II lub III fazy oceniających nowe leki stosowane jako terapia ≥ 3 linii w leczeniu raka piersi o dodatnim statusie HER2.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (przez PubMed) oraz materiały z konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – ASCO, Europejskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej – ESMO oraz Symposium nt. Raka Piersi w San Antonio – SABCS, które miały miejsce w latach 2019-2020.</p> <p><u>Data przeszukania baz:</u> 10 lutego 2021 r.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca Global Inc, Hoffmann La-Roche Canada, Knight Therapeutics Inc, Viatrix Inc (Mylan Pharmaceuticals) i Pfizer Canada Inc.</p>	<p>W wyn ku przeszukania literatury uzyskano łącznie 1348 rekordów. Kryteria selekcji pozwoliły na wyłonienie ośmiu badań II lub III fazy, w których opisano wyniki skuteczności celowanej terapii ≥ 3 linii stosowanej w leczeniu zaawansowanego raka piersi o dodatnim statusie HER2.</p> <p>W czterech badaniach II fazy oceniano nowe terapie celowane na HER2, przy czym znaczące korzyści zaobserwowano w przypadku tukatynibu i T-DXd. W badaniu <i>HER2CLIMB</i>, w którym oceniano stosowanie tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji o 46% w populacji, w której oceniano pierwszorządowy punkt końcowy (n=480, p<0,001) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu o 27% w całej badanej populacji przy dłuższej obserwacji (n=612, p=0,004). Wykazano, że tukatynib i jego metabolity skutecznie przenikały do płynu mózgowo-rdzeniowego i spowodowały zmniejszenie o 68% ryzyka wewnątrzczaszkowej progresji choroby lub zgonu (p<0,0001), zmniejszenie o 42% ryzyka zgonu (p=0,005) oraz potwierdzony wewnątrzczaszkowy ORR wynoszący 47,3% u chorych z mierzalnymi aktywnymi przerzutami do mózgu na początku badania (n=55).</p> <p>Opracowanie skutecznych i ogólnie dobrze tolerowanych terapii ukierunkowanych na HER2 przyniosło istotne klinicznie korzyści chorym z zaawansowanym rakiem piersi o dodatnim statusie HER2. Dowody przemawiają za kontynuacją supresji HER2 po progresji choroby. W oparciu o korzyść w zakresie wyników OS dla schematu TUK+TRA+KAP w badaniu <i>HER2CLIMB</i> oraz odpowiedzi zaobserwowanej w badaniu <i>DESTINY-Breast01</i> z zastosowaniem T-DXd, każdy ze schematów można rozważyć w leczeniu trzeciej i/lub czwartej linii, przy czym należy zwrócić uwagę na proaktywne postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności. Oczekuje się dalszych informacji na temat QoL i efektywności kosztowej, a także strategii postępowania w przypadku toksyczności.</p>
Zhang 2021	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie PFS, OS, ORR oraz bezpieczeństwa za pomocą systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych,</p>	<p>W wyn ku wyszukiwania zidentyfikowano 2 082 rekordy. 34 publikacje spełniały kryteria włączenia. 27 badań opisanych w 34 publikacjach włączono do przeglądu systematycznego, a 26 badań opisanych w 33 publikacjach włączono do metaanalizy sieciowej.</p>

¹ ponieważ dane dotyczące OS z badania *GBG 26* nie uwzględniały w odpowiedni sposób zmiany leczenia, badanie to nie zostało włączone do sieci dla porównań OS

Badanie	Metodyka	Wnioski
	<p>dotyczące terapii anti-HER2, oraz chemioterapii stosowanych w zaawansowanym przerzutowym raku piersi.</p> <p>Przeprowadzono również metaanalizę sieciową metodą Bayesa w celu syntezy wyników i uszeregowania terapii.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed i Baza Embase oraz Cochrane</p> <p><u>Data przeszukania baz:</u> 30 maja 2020 r.</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało randomizowane badania kliniczne, opublikowane w okresie od 1974 r. do maja 2020 r. (Embase) oraz 1966 r. do maja 2020 r. (Pubmed)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p>W przypadku terapii co najmniej drugiej linii T-DM1 i schemat TUK+TRA+KAP wykazały na podstawie metaanalizy sieciowej najwyższe prawdopodobieństwo, że są najbardziej optymalnymi terapiami pod względem skuteczności oraz mają umiarkowane bezpieczeństwo. Zarówno w rankingu prawdopodobieństwa, jak i w wynikach SUCRA, T-DM1 zajął pierwsze miejsce pod względem PFS i OS, a drugie pod względem ORR. Wyniki potwierdziły, że T-DM1 może znacząco poprawić PFS i OS w porównaniu z innymi terapiami drugiej linii. T-DM1 wykazywał również mniejsze ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej i kardiologicznej w porównaniu z innymi terapiami drugiej lub kolejnych linii, co sugeruje wysoki poziom bezpieczeństwa stosowania T-DM1. Terapia skojarzona TUK+TRA+KAP osiągnęła najlepsze wyniki w SUCRA pod względem ORR i drugie miejsce pod względem PFS i OS, wykazując wysoką skuteczność w zwalczaniu komórek nowotworowych wykazujących nadekspresję receptora HER2. W badaniu <i>HER2CLIMB</i> schemat TUK+TRA+KAP wykazał dłuższy PFS (7,8 miesiąca w porównaniu z 5,6 miesiąca), OS (21,9 miesiąca w porównaniu z 17,4 miesiąca) i większy odsetek ORR (40,6% w porównaniu z 22,8%) w porównaniu ze schematem TRA+KAP. U chorych z przerzutami do mózgu schemat również znacząco poprawił PFS (7,6 miesiąca w porównaniu z 5,4 miesiąca) w porównaniu z KAP+TRA. Wyniki te sugerują, że TUK+TRA+KAP może być dobrą opcją terapii drugiej linii, zwłaszcza w BC z przerzutami do mózgu.</p> <p>W porównaniu z innymi terapiami drugiej lub kolejnej linii ryzyko toksyczności hematologicznej i kardiologicznej w czasie stosowania schematu TUK+TRA+KAP było umiarkowane. Badania kliniczne dotyczące tukatynibu są jednak nadal ograniczone i konieczne są dalsze badania obejmujące bezpośrednie porównanie schematu tukatynibu z innymi terapiami. Wcześniejsze badania sugerowały, że zarówno zmiana leczenia na anti-HER2 i chemioterapeutyki może być skuteczna u chorych, u których nie uzyskano korzyści z terapii pierwszego rzutu. Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że zmiana leczenia z anti-HER2 na T-DM1 lub tukatynib skutkuje większą skutecznością niż inne terapie drugiej linii. Pomimo tego, wciąż obserwuje się dużą oporność na wiele substancji stosowanych w terapiach drugiej linii.</p> <p>Skojarzenie PER+TAX+TRA jest nadal zalecane jako standardowa terapia pierwszej linii w przypadku przerzutowego raka piersi o dodatnim statusie HER2, niezależnie od statusu HR. W przypadku terapii drugiej linii, T-DM1 oraz schemat TUK+TRA+KAP wykazują lepszą skuteczność niż inne schematy i akceptowalne bezpieczeństwo w porównaniu z innymi terapiami drugiej linii. Nadal potrzebne są dalsze badania kliniczne, zwłaszcza w przypadku terapii drugiej, a także kolejnych linii.</p>

Skróty: TUK tukatynib; T-DM1 – trastuzumab emtanzyny; LAP + KAP – lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną; PER – pertuzumab; T-DXd, – trastuzumab derukstekan; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; OS – przeżycie całkowite; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie TUK + KAP + TRA vs PLC + KAP + TRA (badanie HER2CLIMB)

W ramach analizy bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy przedstawiono dane z badania HER2CLIMB dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14 mies. (data odcięcia danych: 4.09.2019 r., Murthy 2020) oraz mediany 29,6 mies. (data odcięcia danych: 8.02.2021 r., Curigiano 2021).

W badaniu HER2CLIMB mediana czasu trwania leczenia wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo wynosiła 5,8 miesięcy (zakres: <0,1; 35,1) dla grupy badanej natomiast 4,4 miesiąca (zakres: <0,1; 24,0) dla grupy kontrolnej (Murthy 2020).

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż *ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu TUK był dłuższy niż w ramieniu PLC w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.*

Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 12.01.2023 r., znak OT.4231.70.2022.KO.3 ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (patrz: rozdz. 12). W odpowiedzi wnioskodawcy wskazano, iż *w przypadku istnienia tak dużych różnic w czasie trwania leczenia w badaniach klinicznych zestawienie wyników obydwu ramion doprowadziłoby do ograniczenia wiarygodności analizy.*

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.

Zgony

W badaniu HER2CLIMB zgon z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u 6/404 (1,5%) chorych w ramieniu TUK oraz 5/197 (2,5%) chorych w grupie PLC (Murthy 2020, Curigliano 2021). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Częstość występowania zgonu – populacja ogólna, badanie HER2CLIMB (Murthy 2020, Curigliano 2021)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Murthy 2020							
Zgon związany z wystąpieniem TEAE	14	6* (1,5)	404	5** (2,5)	197	0,58 (0,17; 1,92)	-0,01 (-0,04; 0,01)
Curigliano 2021							
Zgon związany z wystąpieniem TEAE [^]	29,6	6 (1,5)	404	5 (2,5)	197	0,58 (0,17; 1,92)	-0,01 (-0,04; 0,01)

*zgony wśród chorych w grupie TUK były konsekwencją: zatrzymania akcji serca, niewydolności serca, odwodnienia, zespołu dysfunkcji wielonarządowej, sepsy oraz wstrząsu septycznego;

**zgony wśród chorych w grupie PLC były konsekwencją: zatrzymania akcji serca, zespołu dysfunkcji wielonarządowej, zawału mięśnia sercowego, sepsy oraz zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej.

[^]dane dotyczące ramienia komparatora oraz oszacowania parametrów statystycznych zostały uzupełnione przez analityków Agencji Skróty: TUK – tukatynib; PLC – placebo; BICR – zaślepienia, niezależna ocena centralnej komisji; KAP – kapecytabina; TRA – trastuzumab; TEAE (ang. treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE)

Zgodnie z analizą wyników raportowanych w ramach analizy pierwotnej (Murthy 2020, mediana okresu obserwacji 14 mies.), stosowanie TUK + KAP + TRA w porównaniu z PLC + TUK + KAP + TRA wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia:

- TEAE ogółem – 99,3% vs 97% (OR=4,20 (95%CI: 1,04; 16,97)¹;

Brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do:

- TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia;

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem tukatynibu ($\geq 20\%$ pacjentów w ramieniu TUK) należały: biegunka, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nudności, zmęczenie, wymioty, obniżenie apetytu, zapalenie jamy ustnej, ból głowy, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT, anemii i hiperbilirubinemii. Z wyjątkiem zmęczenia, obniżenia apetytu, bólu głowy, szansa wystąpienia powyższych zdarzeń była IS wyższa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego obserwowanymi u chorych z grupy badanej były tukatynibu ($\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu TUK): zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, biegunka, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz zmęczenie.

Wyniki końcowej analizy przeżycia (Curigliano 2021) pozostają zgodne z wynikami analizy pierwotnej, z wyjątkiem TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia, których szansa wystąpienia była IS wyższa w grupie interwencji (OR=1,46 (95%CI: 1,04; 2,06).

¹ IS wykazano dla ilorazu szans (parametr OR); wyniki nie osiągnął poziomu IS dla parametru bezwzględniego tj. różnicy ryzyka: RD=0,02 (95%CI: -0,002; 0,05)

Szczegółowe wyniki dotyczące AE raportowanych badaniu HER2CLIMB przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych – populacja ogólna, badanie HER2CLIMB (Murthy 2020, Curigliano 2021, dane podmiotu odpowiedzialnego)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Murthy 2020 (mediana okresu obserwacji 14 mies.)[§]							
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	401 (99,3)		191 (97,0)		4,20 (1,04; 16,97)	0,02 (-0,002; 0,05)
	≥3.	223 (55,2)		96 (48,7)		1,30 (0,92; 1,82)	0,06 (-0,02; 0,15)
	Ogółem						
TEAE prowadzące do przerwania stosowania TUK/PLC		23 (5,7)		6 (3,0)		1,92 (0,77; 4,80)	0,03 (-0,01; 0,06)
Curigliano 2021 (mediana okresu obserwacji 29,6 mies.)[^]							
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	401 (99,3)		191 (97,0)		4,20 (1,04; 16,97)	0,02 (-0,002; 0,05)
	≥3.	245 (60,6)		101 (51,3)		1,46 (1,04; 2,06)	0,09 (0,01; 0,18)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia		123 (30,4)		58 (29,4)		1,05 (0,72; 1,52)	0,01 (-0,07; 0,09)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia, któregośkolwiek ze stosowanych leków		52 (12,9)	404	23 (11,7)	197	1,12 (0,66; 1,89)	0,01 (-0,04; 0,07)
TEAE prowadzące do przerwania stosowania TUK/PLC		24 (5,9)		8 (4,1)		1,49 (0,66; 3,38)	0,02 (-0,02; 0,05)
TEAE prowadzące do przerwania stosowania KAP		47 (11,6)		22 (11,2)		1,05 (0,61; 1,79)	0 (-0,05; 0,06)
TEAE prowadzące do przerwania stosowania TRA		17 (4,2)		7 (3,6)		1,19 (0,49; 2,92)	0,01 (-0,03; 0,04)

[§]w przypadku danych z publikacji Murthy 2020, wyniki oszacowań parametrów statystycznych przedstawiono na podstawie AKL wnioskodawcy. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione przez analityków Agencji pogrubioną czcionką

[^]w przypadku danych z publikacji Curigliano 2021, parametry statystyczne zostały oszacowane przez analityków Agencji

*w publikacji Curigliano 2021 nie raportowano danych dotyczących

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w podziale na obszary terapeutyczne (Murthy 2020, dane podmiotu odpowiedzialnego)[§]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	43 (10,6)	404	15 (7,6)	197	1,45 (0,78; 2,67)	0,03 (-0,02; 0,08)
Zapalenie płuc	≥3.	5 (1,2)		1 (0,5)		2,46 (0,29; 21,17)	0,01 (-0,01; 0,02)
Posocznica	≥3.	4 (1,0)		1 (0,5)		1,96 (0,22; 17,65)	0,0048 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Niedokrwistość	Ogółem	80 (19,8)	404	23 (11,7)	197	1,87 (1,13; 3,08)	0,08 (0,02; 0,14)
	≥3.	15 (3,7)		5 (2,5)		1,48 (0,53; 4,13)	0,01 (-0,02; 0,04)
Neutropenia	≥3.	9 (2,2)		9 (4,6)		0,48 (0,19; 1,22)	-0,02 (-0,06; 0,01)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Obniżenie apetytu	Ogółem	100 (24,8)	404	39 (19,8)	197	1,33 (0,88; 2,02)	0,05 (-0,02; 0,12)
	≥3.	2 (0,5)		0 (0,0)		4,44 (0,23; 85,20)	0,01 (-0,01; 0,02)
Hipokaliemia	Ogółem	64 (15,8)		24 (12,2)		1,36 (0,82; 2,25)	0,04 (-0,02; 0,09)
	≥3.	13 (3,2)		10 (5,1)		0,62 (0,27; 1,44)	-0,02 (-0,05; 0,02)
Hipofosfatemia	≥3.	11 (2,7)		4 (2,0)		1,35 (0,42; 4,30)	0,01 (-0,02; 0,03)
Odwodnienie	≥3.	4 (1,0)		3 (1,5)		0,65 (0,14; 2,92)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Hiponatremia	≥3.	4 (1,0)		2 (1,0)		0,97 (0,18; 5,37)	-0,0003 (-0,02; 0,02)
Hiperglikemia	≥3.	4 (1,0)		0 (0,0)		4,46 (0,55; 36,16)	0,01 (-0,003; 0,02)
Zaburzenia układu nerwowego							
Obwodowa neuropatia czuciowa	Ogółem	47 (11,6)	404	12 (6,1)	197	2,03 (1,05; 3,92)	0,06 (0,01; 0,10)
Zawroty głowy	Ogółem	45 (11,1)		27 (13,7)		0,79 (0,47; 1,32)	-0,03 (-0,08; 0,03)
Omdlenia	≥3.	6 (1,5)		2 (1,0)		1,47 (0,29; 7,35)	0,005 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia naczyniowe							
Nadciśnienie	≥3.	5 (1,2)	404	4 (2,0)	197	0,60 (0,16; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Hipotensja	≥3.	4 (1,0)		0 (0,0)		4,46 (0,55; 36,16)	0,01 (-0,003; 0,02)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Kaszel	Ogółem	57 (14,1)	404	23 (11,7)	197	1,24 (0,74; 2,08)	0,02 (-0,03; 0,08)
Duszności	Ogółem	48 (11,9)		23 (11,7)		1,02 (0,60; 1,73)	0,002 (-0,05; 0,06)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
	≥3.	7 (1,7)		10 (5,1)		0,33 (0,12; 0,88)	-0,03 (-0,07; -0,0002)
Krwotok z nosa	Ogółem	47 (11,6)		10 (5,1)		2,46 (1,22; 4,98)	0,07 (0,02; 0,11)
Zatorowość płucna	≥3.	13 (3,2)		4 (2,0)		1,60 (0,52; 4,99)	0,01 (-0,01; 0,04)
Wysięk w opłucnej	≥3.	5 (1,2)		4 (2,0)		0,60 (0,16; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Biegunka	Ogółem	327 (80,9)		105 (53,3)		3,72 (2,56; 5,41)	0,28 (0,20; 0,36)
	1.	175 (43,3)		63 (32,0)		1,63 (1,14; 2,33)	0,11 (0,03; 0,19)
	2.	100 (24,8)		25 (12,7)		2,26 (1,41; 3,64)	0,12 (0,06; 0,18)
	≥3.	52 (12,9)		17 (8,6)		1,56 (0,88; 2,78)	0,04 (-0,01; 0,09)
Nudności	Ogółem	236 (58,4)		86 (43,7)		1,81 (1,29; 2,56)	0,15 (0,06; 0,23)
	≥3.	15 (3,7)		6 (3,0)		1,23 (0,47; 3,21)	0,01 (-0,02; 0,04)
Wymioty	Ogółem	145 (35,9)	404	50 (25,4)	197	1,65 (1,13; 2,41)	0,11 (0,03; 0,18)
	≥3.	12 (3,0)		7 (3,6)		0,83 (0,32; 2,14)	-0,01 (-0,04; 0,02)
Zapalenie jamy ustnej	Ogółem	103 (25,5)		28 (14,2)		2,07 (1,31; 3,27)	0,11 (0,05; 0,18)
	≥3.	10 (2,5)		1 (0,5)		4,97 (0,63; 39,14)	0,02 (0,002; 0,04)
Zaparcia	Ogółem	59 (14,6)		39 (19,8)		0,69 (0,44; 1,08)	-0,05 (-0,12; 0,01)
Ból brzucha	Ogółem	59 (14,6)		31 (15,7)		0,92 (0,57; 1,47)	-0,01 (-0,07; 0,05)
Dyspepsja	Ogółem	43 (10,6)		19 (9,6)		1,12 (0,63; 1,97)	0,01 (-0,04; 0,06)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Hiperbilirubinemia	Ogółem	75 (18,6)	404	20 (10,2)	197	2,02 (1,19; 3,41)	0,08 (0,03; 0,14)
	≥3.	3 (0,7)		5 (2,5)		0,29 (0,07; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	Ogółem	256 (63,4)	404	104 (52,8)	197	1,55 (1,10; 2,18)	0,11 (0,02; 0,19)
	≥3.	53 (13,1)		18 (9,1)		1,50 (0,85; 2,64)	0,04 (-0,01; 0,09)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ból stawów	Ogółem	59 (14,6)	404	9 (4,6)	197	3,57 (1,73; 7,37)	0,10 (0,06; 0,15)
Ból pleców	Ogółem	45 (11,1)		23 (11,7)		0,95 (0,56; 1,62)	-0,01 (-0,06; 0,05)
Ból w kończynach	Ogółem	42 (10,4)		17 (8,6)		1,23 (0,68; 2,22)	0,02 (-0,03; 0,07)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Oslabienie mięśni	≥3.	4 (1,0)		2 (1,0)		0,97 (0,18; 5,37)	-0,0003 (-0,02; 0,02)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Zmęczenie	Ogółem	182 (45,0)	404	85 (43,1)	197	1,08 (0,77; 1,52)	0,02 (-0,07; 0,10)
	≥3.	19 (4,7)		8 (4,1)		1,17 (0,50; 2,71)	0,01 (-0,03; 0,04)
Ból głowy	Ogółem	87 (21,5)		40 (20,3)		1,08 (0,71; 1,64)	0,01 (-0,06; 0,08)
	≥3.	2 (0,5)		3 (1,5)		0,32 (0,05; 1,94)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Obrzęk obwodowy	Ogółem	42 (10,4)		20 (10,2)		1,03 (0,59; 1,80)	0,002 (-0,05; 0,05)
Badania diagnostyczne							
Zwiększona aktywność AspAT	Ogółem	86 (21,3)	404	22 (11,2)	197	2,15 (1,30; 3,56)	0,10 (0,04; 0,16)
	≥3.	18 (4,5)		1 (0,5)		9,14 (1,21; 68,97)	0,04 (0,02; 0,06)
Zwiększona aktywność AIAT	Ogółem	81 (20,0)		13 (6,6)		3,55 (1,92; 6,55)	0,13 (0,08; 0,19)
	≥3.	22 (5,4)		1 (0,5)		11,29 (1,51; 84,36)	0,05 (0,03; 0,07)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Ogółem	56 (13,9)		3 (1,5)		10,41 (3,21; 33,69)	0,12 (0,09; 0,16)
Spadek masy ciała	Ogółem	54 (13,4)		11 (5,6)		2,61 (1,33; 5,11)	0,08 (0,03; 0,12)
	≥3.	4 (1,0)		1 (0,5)		1,96 (0,22; 17,65)	0,005 (-0,01; 0,02)

[§]w przypadku danych z publikacji Murthy 2020, wyniki oszacowań parametrów statystycznych przedstawiono na podstawie AKL wnioskodawcy. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione przez analityków Agencji pogrubioną czcionką

*Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz biegunka były najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi, doprowadzając do przerwania leczenia tukatynibem wśród 1% chorych w obydwu przypadkach. Przerwanie leczenia w grupie placebo dla tych zdarzeń zostało odnotowane wśród 0,5% chorych. Pozostałe przyczyny przerwania leczenia: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności oraz wymioty), hiperbilirubinemia oraz zwiększenie aktywności AspAT.

^

Skróty: TUK – tukatynib; PLC – placebo; BICR – zaslepiena, niezależna ocena centralnej komisji; KAP – kapecytabina; TRA – trastuzumab; TEAE (ang. treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AIAT – aminotransferazy alaninowa.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w podziale na obszary terapeutyczne (Curigliano 2021)[§]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
			n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Niedokrwistość	29,6	Ogółem	88 (21,8)	404	24 (12,1)	197	2,01 (1,23; 3,27), 0,005	0,1 (0,04; 0,16), 0,006
		≥3.	17 (4,2)		5 (2,5)		1,69 (0,61; 4,64), 0,31	0,02 (-0,01; 0,05), 0,27

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
			n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Obniżenie apetytu	29,6	Ogółem	105 (26,0)	404	41 (20,8)	197	1,34 (0,89; 2,01), 0,17	0,05 (-0,02; 0,12), 0,15
		≥3.	3 (0,7)		0		3,44 (0,18; 66,99), 0,41	0,01 (0; 0,02), 0,20
Zaburzenia żołądka i jelit								
Biegunka	29,6	Ogółem	331 (81,9)	404	106 (53,8)	197	3,89 (: 2,67; 5,68), <0,001	0,28 (: 0,2; 0,36), <0,001
		≥3.	53 (13,1)		17 (8,6)		1,6 (0,9; 2,84), 0,11	0,04 (-0,01; 0,1), 0,086
Nudności	29,6	Ogółem	243 (60,1)	404	88 (44,7)	197	1,87 (1,32; 2,64), <0,001	0,15 (0,07; 0,24), <0,001
		≥3.	16 (4,0)		7 (3,6)		1,12 (0,45; 2,77), 0,80	0 (-0,03; 0,04), 0,80
Wymioty	29,6	Ogółem	152 (37,6)	404	51 (25,9)	197	1,73 (1,18; 2,52), 0,005	0,12 (0,04; 0,19), 0,003
		≥3.	13 (3,2)		8 (4,1)		0,79 (0,32; 1,93), 0,60	-0,01 (-0,04; 0,02), 0,61
Zapalenie jamy ustnej	29,6	Ogółem	105 (26,0)	404	28 (14,2)	197	2,1 (1,26; 3,51), 0,005	0,09 (0,04; 0,15), 0,002
		≥3.	10 (2,5)		1 (0,5)		4,97 (0,63; 39,14), 0,13	0,02 (0; 0,04), 0,033
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
Hiperbilirubinemia	29,6	Ogółem	81 (20,0)	404	21 (10,7)	197	2,1 (1,26; 3,51), 0,005	0,09 (0,04; 0,15), 0,002
		≥3.	4 (1,0)		5 (2,5)		0,38 (0,1; 1,45), 0,16	-0,02 (-0,04; 0,01), 0,21
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	29,6	Ogółem	264 (65,3)	404	105 (53,3)	197	1,65 (1,17; 2,34), 0,005	0,12 (0,04; 0,2), 0,005
		≥3.	57 (14,1)		18 (9,1)		1,63 (95% CI: 0,93; 2,86), 0,086	0,05 (95% CI: 0; 0,1), 0,064
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Zmęczenie	29,6	Ogółem	193 (47,8)	404	87 (44,2)	197	1,16 (0,82; 1,63), 0,405	0,04 (-0,05; 0,12), 0,404
		≥3.	22 (5,4)		8 (4,1)		1,36 (0,59; 3,11), 0,466	0,01 (: -0,02; 0,05), 0,443
Ból głowy	29,6	Ogółem	96 (23,8)	404	40 (20,3)	197	1,22 (0,81; 1,85), 0,342	0,03 (-0,04; 0,1), 0,332
		≥3.	3 (0,7)		3 (1,5)		0,48 (0,1; 2,42), 0,377	-0,01 (-0,03; 0,01), 0,422
Badania diagnostyczne								
Zwiększenie aktywności AspAT	29,6	Ogółem	89 (22,0)	404	22 (11,2)	197	2,25 (1,36; 3,71), 0,002	0,11 (0,05; 0,17), <0,001
		≥3.	19 (4,7)		1 (0,5)		9,67 (1,29; 72,79), 0,028	0,04 (0,02; 0,06), <0,001
Zwiększenie aktywności AIAT		Ogółem	85 (21,0)		13 (6,6)		3,77 (2,05; 6,95), <0,001	0,14 (0,09; 0,2), <0,001

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
			n (%)	N	n (%)	N		
		≥3.	23 (5,7)		1 (0,5)		11,83 (1,59; 88,26), 0,016	0,05 (0,03; 0,08), <0,001

[§]w przypadku danych z publikacji Curigliano 2021, oszacowania parametrów statystycznych zostały przeprowadzone przez analityków Agencji. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione przez pogrubioną czcionką

[Redacted text]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe wyniki dot. skuteczności TUK+TRA+KAP vs PLC+TRA+KAP – subpopulacja chorych z przerzutami do mózgu HER2CLIMB (wyniki analizy eksploracyjnej na podstawie publikacji Lin 2022)

Poniżej, na podstawie publikacji Lin 2022 przedstawiano wyniki zaktualizowanej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej dla podgrupy pacjentów przerzutami do mózgu włączonej do badania HER2CLIMB raportowane w publikacji Lin 2020. Analizie poddano dane dla okresu 23.02.2016 r. do 8.02.2021 r., dotyczące

291 pacjentów (198 w grupie TUK + KAP + TRA vs 93 w grupie PLC + KAP + TRA). Mediana czasu obserwacji wyniosła 29,6 miesięcy (zakres 0,1 – 52,9 mies.).

Przeżycie całkowite (OS), czas do progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (CNS-PFS)

Mediana czasu przeżycia całkowitego w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania wyniosła odpowiednio 21,6 miesiąca w grupie badanej i 12,5 miesięcy w grupie kontrolnej. Istotnie statystycznie, o ok. 40% zmniejszenie ryzyka zgonu obserwowano u pacjentów, u których zastosowano terapię TUK + KAP + TRA w porównaniu do grupy PLC + KAP + TRA (HR=0,60 (95% CI: 0,44; 0,81), p<0001). 12-mies. i 24. mies. wskaźnik OS w grupie interwencji wyniósł odpowiednio 70% i 48,5% w grupie badanej oraz 50,6% i 25,1% w grupie kontrolnej.

Wynik IS na korzyść TUK raportowano również w subpopulacjach pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania oraz nieleczonymi aktywnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania. Brak IS różnic w zakresie OS raportowano w subpopulacji pacjentów ze stabilnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania.

W ocenie ryzyka progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym raportowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka w przypadku stosowania TUK + KAP + TRA w porównaniu z PLC + KAP + TRA o ok. 61% w (HR=0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), p<0,001). Mediana CNS-PFS wśród chorych z przerzutami do mózgu wyniosła 9,9 miesiąca w grupie badanej oraz 4,2 miesiąca w grupie kontrolnej. 12-mies. i 24. mies. wskaźnik OS w grupie interwencji wyniósł odpowiednio 38,4% i 19,3% w grupie badanej oraz 7,9% i 0% w grupie kontrolnej.

Wynik IS na korzyść TUK raportowano również w subpopulacjach pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania, stabilnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania, aktywnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania (nieleczonymi).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela

Tabela 28. Czas wolny od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym w populacji chorych z przerzutami do mózgu – badanie HER2CLIMB (Lin 2022)*

Populacja	OBS, mediana [mies.]	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI), p
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
CNS-PFS – ocena według badacza						
Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	14 mies	9,9 (8,4; 11,7)	198	4,2 (3,6; 5,7)	93	0,39 (0,27; 0,56), p<0,001
Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		9,6 (7,6; 11,1)	118	4,0 (2,9; 5,6)	56	0,34 (0,22; 0,54), p<0,001
Stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		13,9 (9,7; 24,9)	80	5,6 (3,0; n/o)	37	0,41 (0,20; 0,85), p=0,014
Nieleczone, aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		9,6 (5,5; 11,6)	44	3,1 (1,4; 7,6)	22	b/d
OS						
Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	14 mies.	21,6 (18,1; 28,6)	198	12,5 (11,2; 16,9)	93	0,60 (0,44; 0,81), p<0,001
Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		21,4 (18,1; 28,9)	118	11,8 (10,3; 15,2)	56	0,52 (0,306 0,77), p<0,001
Stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		21,6 (15,3; 42,4)	80	16,4 (10,0; 21,6)	37	0,70 (0,42; 1,16), p=0,16
Nieleczone, aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		19,7 (13,2; 28,5)	44	13,4 (6,0; n/o)	22	b/d

*opracowanie analityków Agencji

Skróty: TUK – tukatynib; PLC – placebo; KAP – kapecytabina; TRA – trastuzumab; OS – przeżycia całkowite; CNS-PFS – czas do progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym

Wskaźnik 12-mies. OS wyniósł 70,1% w grupie badanej oraz 46,7% w grupie kontrolnej. W podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu wskaźnik 12-mies. OS wyniósł 71,7% w ramieniu badanym i 41,1% w ramieniu kontrolnym.

Natomiast 12-mies. wskaźnik CNS-PFS w ocenia badacza w populacji chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania wyniósł 40,2% w grupie badanej oraz 0% w grupie kontrolnej. Natomiast w podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu 12-mies. wskaźnik PFS wyniósł 35,0% w grupie chorych leczonych TUK w porównaniu do 0,0% wśród chorych stosujących PLC.

Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (ORR-IC)

Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC-ORR) była wyodrębnioną kategorią odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z obecnymi mierzalnymi lub niemierzalnymi przerzutami do mózgu. Na podstawie danych z publikacji Lin 2022, u pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania wykazano istotnie większą (ok. 3,5 krotnie) szansę uzyskania wewnątrzczaszkowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie TUK+TRA+KAP w porównaniu z grupą PLC+TRA+KAP (OR=3,59 (95%CI: 1,06; 12,11)) Obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano odpowiednio u 26/55 pacjentów (47,3%) w grupie badanej oraz u 4/20 (20%) chorych w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej wyniosła 8,6 miesiąca (95%CI: 5,5; 10,3) w ramieniu tukatynibu i 3 mies. (95%CI: 3,0; 10,3) w grupie kontrolnej.

Tabela 29. Częstość występowania wewnątrzczaszkowej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu (na podstawie Lin 2022)*

Populacja	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Wewnątrzczaszkowa potwierdzona odpowiedź na leczenie								
Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	ORR-IC	26 (47,3)	55	4 (20,0)	20	3,59 (1,06; 12,11)	0,27 (0,05; 0,49)	4 (3; 20) p=0,03
Nieleczone, aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania		8 (47,1)	17	1 (16,7)	6	4,44 (0,42; 46,55)	0,30 (-0,08; 0,68)	n/d

*opracowanie analityków Agencji

Skróty: TUK – tukatynib; PLC – placebo; KAP – kapecytabina; TRA – trastuzumab; OS – przeżycia całkowite; ORR-IC – obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa

Przeżycie bez nowych zmian w układzie nerwowym

W całkowitej populacji badania (analiza ITT), raportowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka rozwoju nowych zmian w mózgu w grupie TUK + KAP + TRA w porównaniu z PLC + KAP + TRA (redukcja ryzyka o ok. 45%, HR=0,55 (95% CI: 0,36; 0,85), p=0,006). Mediana czasu przeżycia bez nowych zmian w obrębie mózgu wyniosła 24,9 mies. grupie interwencji vs 13,8 mies. w grupie kontrolnej

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

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Tukysa

Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Tukysa oceniano uwzględniając ekspozycję na produkt leczniczy Tukysa 431 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali produkt leczniczy Tukysa w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w dwóch badaniach, tj. HER2CLIMB i ONT-380-005 10. Mediana czasu ekspozycji na produkt leczniczy Tukysa w tych badaniach wynosiła 7,4 miesiące (zakres:

W trakcie leczenia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia ($\geq 5\%$) były biegunka (13%), zwiększenie aktywności AIAT (6%) i zwiększenie aktywności AspAT (5%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 29% pacjentów leczonych tukatynibem oraz obejmowały biegunkę (4%), wymioty (3%) i nudności (2%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia produktem leczniczym TUKYSA wystąpiły u 6% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (1%) i zwiększenie aktywności AIAT (1%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki

produktu leczniczego TUKYSA wystąpiły u 23% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były biegunka (6%), zwiększenie aktywności AIAT (5%) i zwiększenie aktywności AspAT (4%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności określone w ChPL Tukysa dotyczą wystąpienia: zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT, zwiększenia stężenia bilirubiny, zwiększenia stężenia kreatyniny bez zaburzeń czynności nerek, biegunki, toksycznego działania na zarodek i płód.

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

Tabela 30. Wykaz działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$)

Klasyfikacja układów i narządów	Tukatynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Bardzo częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej*	Bardzo częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^{^^}	Bardzo częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo częste
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT lub zwiększenie stężenia bilirubiny ^{^^} , przyrost masy ciała	Bardzo częste

*Zapalenie jamy ustnej obejmuje ból jamy ustno-gardłowej, owrzodzenie jamy ustnej, ból jamy ustnej, owrzodzenie warg, uczucie pieczenia jamy ustnej, pęcherze na języku, pęcherz na wardze, zaburzenia czucia w jamie ustnej, owrzodzenie języka, owrzodzenie aftowe

[^]Wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, trądzikowe zapalenie skóry, rumień, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę ropną, wysypkę rumieniową, złuszczenie skóry, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry, rumień dłoni, rumień stóp i toksyczność skórna

^{^^}Zwiększenie stężenia bilirubiny obejmuje również hiperbilirubinemię

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie pierwotne - HER2CLIMB, porównujące tukatynib (TUK) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i kapecytabiną (KAP) ze schematem placebo (PLC), trastuzumab i kapecytabina w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem oraz trastuzumabem emtanzyną. Przerzuty do mózgu w momencie rozpoczęcia badania obserwowano u 198/410 (48%) pacjentów w grupie TUK+TRA+KAP oraz u 93/202 (46%) w grupie PLC+TRA+KAP.

W AKL uwzględniono wyniki badania HER2CLIMB raportowane dla dwóch punktów czasowych w ramach:

- analizy pierwotnej (data odcięcia danych 4.09.2020 r.) – mediana czasu obserwacji 14 mies. (95%CI: 14,9-41,5) dla obu grup (publikacje Murthy 2020, Lin 2020, dane udostępnione przez wnioskodawcę).
- analizy końcowej (8.02.2021 r.) – mediana okresu obserwacji 29,6 miesięcy, dodatkowe 15,6 miesiąca względem analizy pierwotnej (publikacja Curigliano 2021). W tym etapie badania zniesiono zaślepienie chorych oraz zezwolono na możliwość przejścia z grupy kontrolnej do grupy badanej (ang. cross-over)¹.

Wyniki analizy przeżycia przeprowadzonej w ramach analizy pierwotnej (Murthy 2020) wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię TUK + KAP + TRA o ok. 34% w porównaniu do PLC + KAP + TRA (HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)). Oszacowany wskaźnik 24-mies. OS wyniósł 44,9% w grupie badanej oraz 26,6% w grupie kontrolnej. Mediana czasu przeżycia całkowitego oszacowano na poziomie 21,9 miesiąca w grupie TUK + KAP + TRA i 17,4 miesiąca w PLC + KAP + TRA.

Istotne statystycznie różnice na korzyść grupy TUK w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano również zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (46% redukcja ryzyka progresji lub zgonu, HR=0,54 (95% CI, 0,42; 0,71)). Mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca w grupie badanej oraz 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej.

¹Ogółem 26 chorych grupy PLC przeszło do ramienia TUK (12,9%)

Wyniki końcowej analizy przeżycia (Curigliano 2021) pozostają zgodne z wynikami analizy pierwotnej. Raportowano IS różnie na korzyść ocenianej interwencji w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR=0,73 (95%CI: 0,59; 0,90), p=0,004) oraz przeżycia bez progresji choroby (HR=0,57 (95%CI:0,47; 0,70), p<0,00001)). Mediana OS wyniosła 24,7 mies. w grupie badanej oraz 19,2 mies. w grupie kontrolnej, a mediana PFS odpowiednio 7,6 vs 4,9 miesiąca.

Ocena jakości życia w badaniu HER2CLIMB stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Brak istotnie statystycznych różnic między grupami obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia jakości życia ocenianej z wykorzystaniem skali EQ-5D-VAS (populacja ogólna).

Zgodne z eksploracyjną analizą wyników przedstawioną w publikacjach Lin 2020 i Lin 2022, w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania raportowano istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy TUK + KAP + LAP w porównaniu z grupą kontrolną, m.in. w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym, przeżycia całkowitego oraz obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej.

W odniesieniu do wyników dotyczących bezpieczeństwa raportowanych w badaniu HER2CLIMB, w AKL wnioskodawcy wskazano, iż *ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu TUK był dłuższy niż w ramieniu PLC w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.*

Mediana czasu trwania leczenia wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo wynosiła 5,8 miesiący (zakres: <0,1; 35,1) dla grupy badanej natomiast 4,4 miesiąca (zakres: <0,1; 24,0) dla grupy kontrolnej (Murthy 2020).

Biorąc powyższe pod uwagę, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych, uznając za zasadne omówienie wykazanych różnic.

Zgodnie z analizą wyników raportowanych w ramach analizy pierwotnej (Murthy 2020, mediana okresu obserwacji 14 mies.), stosowanie TUK + KAP + TRA w porównaniu z PLC + TUK + KAP + TRA wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia [redacted] oraz TEAE ogółem – 99,3% vs 97% (OR=4,20 (95%CI: 1,04; 16,97)¹;

Brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do: zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia; [redacted]

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem tukatynibu ($\geq 20\%$ pacjentów w ramieniu TUK) należały: biegunka, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, nudności, zmęczenie, wymioty, obniżenie apetytu, zapalenie jamy ustnej, ból głowy, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT oraz anemia.

Głównym ograniczeniem przedmiotowej AKL jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii tukatynibem z LAP+KAP z aktywnymi komparatorami, w tym T-DM1 czy LAP + KAP.

¹IS wykazano dla ilorazu szans (parametr OR); wyn ki nie osiągnął poziomu IS dla parametru bezwzględnego tj. różnicy ryzyka (parametr RD)

Brak jest również badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną dla porównania TUK vs chemioterapia w analizowanej populacji.

W odniesieniu do zgodności populacji zakwalifikowanej do badania HER2CLIMB oraz populacji wnioskowanej, należy wskazać, iż zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi w proponowanym programie lekowym do leczenia tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną mają być kwalifikowani pacjenci w trzeciej lub czwartej linii leczenia przerzutowego raka piersi, a w drugiej tylko w przypadku, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca anty-HER2. Podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami anty-HER2.

Przy czym, populację zakwalifikowaną do badania HER2CLIMB stanowią pacjenci, u których w ramach wcześniejszego leczenia zastosowano pertuzumab, trastuzumab i T-DM1 w leczeniu raka piersi, w tym co najmniej 1 linię leczenia anty-HER2 w ramach terapii choroby zaawansowanej lub przerzutowej. Mediana poprzednich linii leczenia wyniosła 4 w populacji ogólnej oraz 3 u pacjentów z przerzutami. Tym samym wydaje się, że pacjenci analizowani w badaniu HER2CLIMB są bardziej przelecczeni niż chorzy kwalifikowani do leczenia w ramach II linii programu lekowego.

Wyniki włączonych przeglądów systematycznych, w których wykonano metaanalizę sieciową wskazują na skuteczność schematu TUK+TRA+KAP w terapii HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi (DeBusk 2021, Zhang 2021). Wyniki raportowane w przeglądzie DeBusk 2021

Przy czym, w przeglądzie Zhang 2021 w przypadku terapii co najmniej drugiej linii, zarówno w rankingu prawdopodobieństwa, jak i w wynikach SUCRA, T-DM1 zajął pierwsze miejsce pod względem PFS i OS, a drugie pod względem ORR. Wyniki potwierdziły, że T-DM1 może znacząco poprawić PFS i OS w porównaniu z innymi terapiami drugiej linii. Terapia skojarzona TUK+TRA+KAP osiągnęła najlepsze wyniki w SUCRA pod względem ORR i drugie miejsce pod względem PFS i OS.

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 tukatynibu (Tukysa) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem (TUK+KAP+TRA) w terapii raka piersi w Polsce ukształtowanego przez Program lekowy B.9 leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C 50).

Technika analityczna

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

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję (tukatynib, TUK) w skojarzeniu z kapecytabiną (KAP) i trastuzumabem (TRA) porównywano z wybranymi komparatorami: trastuzumabem emtanzyny (T-DM1), lapatynibem z kapecytabiną (LAP+KAP), chemioterapią: winorelbiną (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, wynoszący 20 lat (zgodnie AE wnioskodawcy, prawdopodobieństwo zgonu w tym czasie wynosi powyżej 99,9%).

Dyskontowanie

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

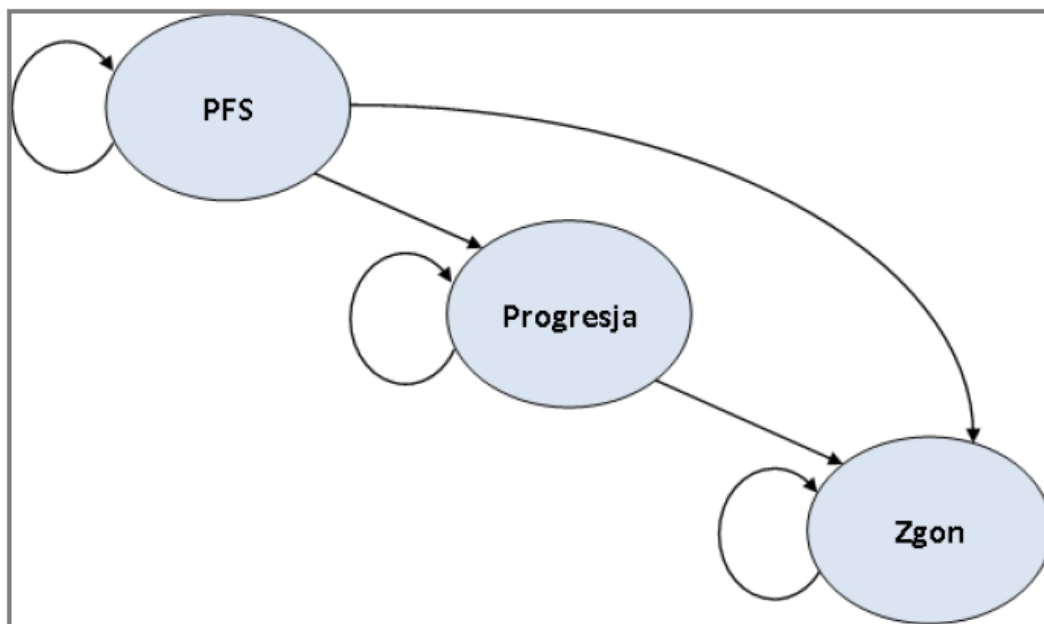
Model

W analizie wykorzystano model Markowa dostosowany do warunków polskich. Na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej uznano, że prawdopodobieństwo progresji choroby i zgonu chorego nie są stałe w czasie. Wnioskodawca uznał, że *bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.*

W modelu uwzględniono trzy stany:

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

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, ze względu na to nie zastosowano korekty połowy cyklu. Model wykonano w programie MS Excel 2016.



Rysunek 5. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy przeżycia, w celu wyprowadzenia krzywych dla TUK i komparatorów dla punktów końcowych PFS, OS i TTD przeprowadzono analizy dopasowania krzywych do danych z badania HER2CLIMB oraz danych zewnętrznych (w wyniku przeglądu badań wybrano badanie Kaufman 2015, na podstawie którego modelowano długoterminowe wyniki przeżycia).

Ostatecznie w analizie podstawowej wykorzystano model flexible Weibull (2 knots) dla dopasowania danych PFS oraz krzywą Weibulla dla OS.

Do modelowania krzywej czasu leczenia (TTD – ang. time-to-treatment discontinuation) wybrano w analizie podstawowej ten sam rozkład co dla krzywej PFS, tj. „flexible Weibull (2 knots)”, progresja choroby jest głównym powodem przerywania leczenia, dlatego należy oczekiwać, że kształt krzywej PFS oraz TTD jest zbieżny.

Ponadto w modelu uwzględniono dwie inne możliwości obliczania średniego czasu leczenia w ramieniu interwencji (wykorzystanie krzywej PFS oraz średni czas ekspozycji na leczenie raportowany w horyzoncie badania). Dla komparatorów uwzględniono dwa warianty czasu leczenia: *wymodelowana krzywa TTD na podstawie danych z literatury, bądź średni czas trwania leczenia opublikowany w badaniach.*

W celu przeprowadzenia porównania TUK+TRA+KAP z wybranymi komparatorami wnioskodawca przedstawił

Szczegółowe informacje przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 6.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych tukatynibu na podstawie wyników randomizowanego badania HER2CLIMB przedstawiającego porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TUK+KAP+TRA vs PLC+KAP+TRA.

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 leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia paliatywnego.

Koszty leków

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

Tabela 31. Koszty wnioskowanej technologii

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

* dawkowanie: tukatynib w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem jest podawany doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę, niezależnie od posiłku.

Zgodnie z ChPL Tukysa zalecana dawka tukatynibu wynosi 300 mg przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Zalecana dawka kapecytabiny wynosi 1000 mg/m² dwa razy na dobę od 1 do 14 dnia cyklu 21-dniowego. Trastuzumab jest podawany w 1. dniu początkowego 21-dniowego cyklu w dawce 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu.

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

Tabela 32. Koszty komparatorów [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 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
Trastuzumab	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. po 6 ml	6 412,50	6 925,50	7 271,78	2 786,98
	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml*	2 480,00	2 678,40	2 812,32	952,22
	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka po 20 ml	839,70	906,88	952,22	952,22
	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka po 50 ml	2 351,16	2 539,25	2 666,21	2 666,21

Substancja czynna	Opakowanie	CZN (zł)	UCZ (zł)	CHB (zł)	WLF (zł)
	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. proszku 15 ml	1 157,00	1 249,56	1 312,04	952,22
	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. proszku**	2 927,00	3 161,16	3 319,22	2 666,21
	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. proszku***	1 148,80	1 240,70	1 302,74	952,22
	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. proszku	2 895,00	3 126,60	3 282,93	2 666,21
	Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.	900,00	972,00	1 020,60	952,22
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	67,19
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg, 60 tabl.	138,00	149,04	156,49	134,38
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg, 120 tabl.	400,00	432,00	453,60	447,93
	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	2 434,32	2 556,04	2 556,04
	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	1 080,00	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	34,02
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	150,00	162,00	170,10	170,10
	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
	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

* Herceptin w dawce 150 mg nie był refundowany w ramach programu B.9 (B.9.FM), obecnie został przeniesiony do katalogu chemioterapii, ale nie jest refundowany we wskazaniu rak piersi.

** podane ceny pochodzą z Obwieszczenia MZ na 1 stycznia 2023 r., w obecnym obwieszczeniu (na 1 marca 2023 r.) ceny te wynoszą: CZN 2 515,46 zł; UCZ 2 716,70 zł; CHB 2 852,54 zł; WLF 2 666,21 zł.

*** ceny leku Trazimera 150 mg nie zostały zaktualizowane od czasu złożenia pierwotnych analiz, obecnie (w Obwieszczeniu MZ na 1 marca 2023 r.) ceny te wynoszą: CZN 780,00 zł; UCZ 842,40 zł; CHB 884,52 zł; WLF 884,52 zł.

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/m² 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/m² pc. raz w tygodniu;
- kapecytabina – stosowana w monoterapii, podawana doustnie w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę, przez 14 dni, następnie 7-dniowa przerwa.

Komentarz analityków Agencji: wnioskodawca wskazuje, że ze względu na brak danych dla polskiej populacji chorych w obliczeniach przyjęto parametry kliniczne (wiek, masę ciała, wzrost) na podstawie badań klinicznych, przy czym nie podano odniesienia do publikacji źródłowych. Ponadto, w załączonych analizach nie przedstawiono jednoznacznie jaką średnią masę ciała przyjęto w obliczeniach.

W analizie uwzględniono koszty komparatorów w przeliczeniu na 1 mg substancji raportowanych w Sprawozdaniu z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I połowę 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 listopada 2022 r., szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33. Koszty 1 mg substancji uwzględnione w analizie

Substancja	Koszt 1 mg (zł)
Trastuzumab emtanzyna	42,54
Trastuzumab	1,88
Lapatynib	0,1355
Kapecytabina	0,003
Winorelbina – koncentrat do infuzji	2,07*
Winorelbina – kapsułki	4,15

* 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; leki w postaci koncentratów do sporządzania roztworów do infuzji są podawane we wlewie dożylnym;
- przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: leki stosowane w ramach programu lekowego; leki w postaci koncentratów do sporządzania roztworów do infuzji są podawane we wlewie dożylnym;
- ponadto założono, że przepisanie i podanie leków w postaci tabletek odbywa się w ramach wizyt związanych z monitorowaniem.

Uwzględniono koszty świadczeń pochodzące z Zarządzenia Nr 44/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz z Zarządzenia Nr 160/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Koszty świadczeń związanych z podaniem leków uwzględnione w analizie

Świadczenie	Wycena (zł)
podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00

Świadczenie	Wycena (zł)
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 17/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia: 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 160/2022/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Komentarz analityków Agencji: W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, iż wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kosztów monitorowania pacjentów, które stanowią koszt różniący. W odpowiedzi wskazano, że *w ramach analizy podstawowej zostały uwzględnione koszty monitorowania chorych, tzn. roczny ryczałt diagnostyki w trakcie leczenia chorych w programie lekowym oraz roczne koszty oceny skuteczności chemioterapii. Koszty te są utożsamiane z kosztami monitorowania chorych.*

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 61/2022/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Zarządzenia Nr 41/2022/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Koszty te naliczono jednorazowo, w pierwszym cyklu modelu. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń uwzględnione w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli (szczegóły w AE wnioskodawcy, rozdz. 7.4).

Tabela 35. 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	4 777,09	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
Wymioty	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)
Biegunka	1.-2. stopnia	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia (zł)		Źródło danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
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
Hipokalemia	1 663,04	1 670,42	wycena grupy JGP K26 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c), koszt leczenia niedoborów potasu
Zapalenie błony śluzowej	44,00		W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Małopłytkowość	75,00		W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zapalenie jamy ustnej	44,00		W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

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

- z publikacji Murthy 2020 dla TUK+T+KAP;
- z publikacji Verma 2012 (badanie EMILIA) dla LAP+KAP i T-DM1;
- z publikacji Von Minckwitz 2009 (badanie GBG 26) dla KAP;
- z publikacji Yuan 2019 dla WIN.

Tabelę zawierającą odsetki poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 7.4.

Koszty leczenia paliatywnego

W analizie przyjęto, że w ramach leczenia paliatywnego chorzy będą otrzymywać opiekę terminalną. 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. Na podstawie raportu Ciałkowska-Rysz 2018 średni czas opieki paliatywnej wyznaczono na 13 dni. Łączny koszt opieki paliatywnej oszacowano na 5 807,24 zł.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie:

- badania HER2CLIMB dla interwencji (TUK+TRA+KAP);
- publikacji Lloyd 2006 dla komparatorów (LAP+KAP; T-DM1; KAP, WIN).

Tabela 36. Wartości użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu wnioskodawcy

Szczegółowe informacje przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 6.1.5.

Komentarz analityków Agencji: W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że dla porównań tukatynibu + trastuzumabu + kapecytabiny z komparatorami średnie użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Lloyd 2006 bez uzasadnienia takiego wyboru. Dodatkowo wskazano, że uzasadnienia wymaga przyjęcie tożsamyh wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia dla wszystkich komparatorów, w tym terapii aktywnych (T-DM1, LAP+KAP) stosowanych na wcześniejszych liniach leczenia oraz chemioterapii (KAP i WIN w monoterapii) oraz kwestia przyjęcia dekrementu użyteczności obliczonych na podstawie badania HER2CLIMB w przypadku progresji choroby w ramieniu komparatora.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazał,

Wnioskodawca nie odniósł się natomiast do kwestii przyjęcia dekrementów użyteczności na podstawie badania HER2CLIMB w przypadku progresji choroby w ramieniu komparatora. Analitycy przyjmują wyjaśnienie dotyczące , jednak podtrzymują opinię o nieuzasadnionym wyborze takich samych wartości użyteczności dla wszystkich komparatorów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie TUK+TRA+KAP vs T-DM1, LAP+KAP, KAP, WIN – analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (TUK+TRA+KAP) w miejsce:

- T-DM1 EMT jest

- LAP+KAP jest [redacted];
- KAP jest [redacted];
- WIN jest [redacted].

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

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 prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi w perspektywie płatnika publicznego dla opakowania 150 mg oraz dla opakowania 50 mg odpowiednio:

- [redacted];
- [redacted];
- [redacted];
- [redacted];

[redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Jak podano w AE wnioskodawcy, oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Przy czym, w ramach analizy CUR nie wskazano technologii o najkorzystniejszym wyniku. Ceny produktu Tukysa 150 mg oszacowane przez wnioskodawcę dla porównania ze wszystkimi uwzględnionymi komparatorami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Ceny zbytu netto produktu leczniczego Tukysa 150 mg wynikające z art. 13, perspektywa NFZ, [redacted]
[redacted] (źródło: AE wnioskodawcy)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*oszacowana cena przyjmuje wartość ujemną

Komentarz analityków Agencji: wnioskodawca oszacował wartość CUR, a następnie cenę, przy której koszty tukatynibu oszacowane w modelu ekonomicznym nie są wyższe niż koszty oszacowane w ramieniu komparatora. Tym samym zrównano koszty przy założeniu różnic w skuteczności terapii, co nie odpowiada zapisom § 5. ust. 6. pkt 1-3 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych, tj. zrównaniu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i kosztów technologii opcjonalnej.

¹ 175 926 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano

[Redacted text block containing details of the unidirectional sensitivity analysis]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wielokierunkowa

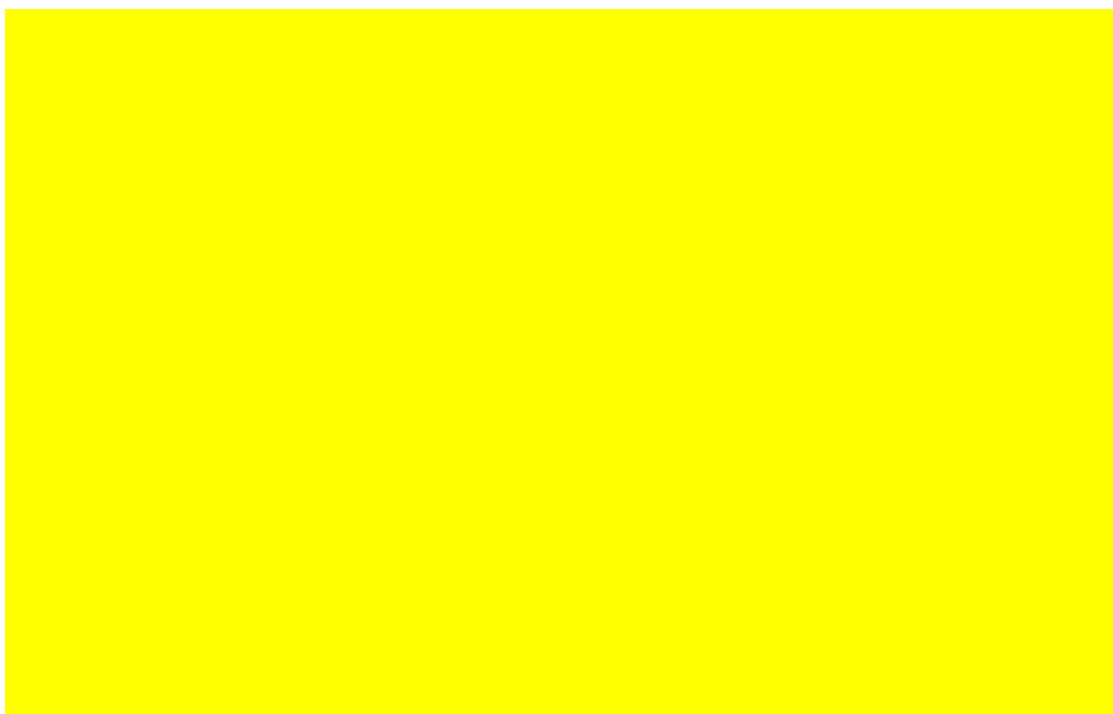
W ramach analizy wielokierunkowej testowano parametry

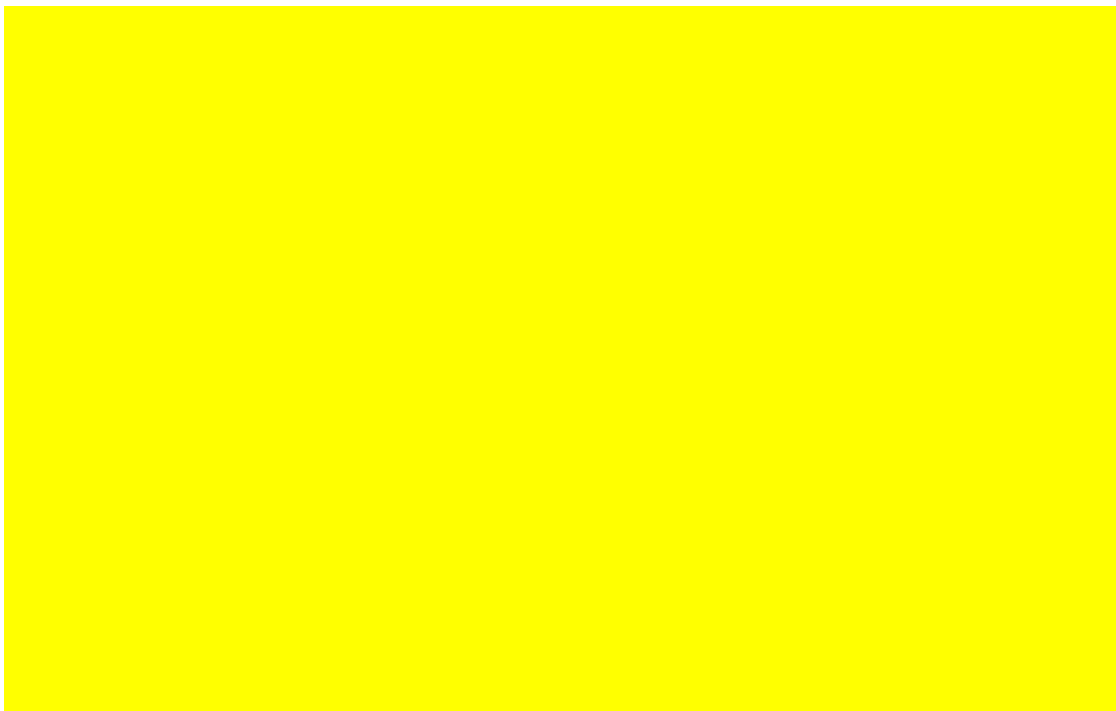
[Redacted text block]

szczegółowe informacje przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 11.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że

[Redacted text block], przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności 175 926 zł.









5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. 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). W opinii analityków Agencji przyjęta technika analityczna nie jest właściwa dla porównania wnioskowanej technologii z T-DM1, ze względu na brak wykazania wyższości klinicznej terapii TUK+TRA+KAP względem terapii T-DM1, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne dla ww. porównania (patrz. rozdz. 5.3.4 AWA)
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?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy, który określono na 20 lat. W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont 10-letni.
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/?	Wnioskodawca częściowo uzupełnił uzasadnienie w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych. Komentarz analityków Agencji zamieszczono w rozdz. 5.1.2.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową oraz wielokierunkową.

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.*
- *Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z lapatynibem+kapecytabina, trastuzumabem emtanzyną oraz chemioterapią na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (Analiza kliniczna).*

Dodatkowe ograniczenia

- Przekazując analizy w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przekazał zaktualizowane pliki tekstowe dla wszystkich analiz, poza analizą ekonomiczną. Odpowiedzi na zagadnienia wskazane w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych przesłano w postaci pisma, dodatkowo załączono aneks, w którym wymieniono jedynie wybrane wyniki, w których zaszły zmiany po zaimplementowaniu wskazanych aktualizacji. Przekazano również zaktualizowane pliki Excel, jednak budowa pliku „[REDAKTOWANE]” uniemożliwia pełną weryfikację obliczeń. Przy zmianie wybranych parametrów (m.in. [REDAKTOWANE], perspektywa analizy, komparatory), model przelicza wyniki ze znacznym opóźnieniem, a także w części przypadków przestaje działać.

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 [REDAKTOWANE]

○ [REDAKTOWANE]

- W piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, iż uwzględniony w analizie ekonomicznej wnioskodawcy model nie różnicuje komparatorów w zależności od linii leczenia. Wnioskodawca argumentuje, że ze względu na ograniczenia dostępnych danych klinicznych [REDAKTOWANE]. Analitycy uznają takie wyjaśnienie, niemniej należy podkreślić, że brak rozróżnienia komparatorów względem linii leczenia stanowi istotne ograniczenie analiz.

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.*

Komentarz analityka Agencji:

Jak wskazano w rozdz. 5.1.2. AE w przekazanym [REDAKTOWANE]. Nie jest jasne z czego wynikają te różnice.

Dodatkowe ograniczenia:

- Część ograniczeń analizy ekonomicznej wynika bezpośrednio z ograniczeń analizy klinicznej, które zostały opisane w rozdz. 4.1.3.2. i 4.1.4. niniejszego raportu.
- W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że wskazane jest wykonanie odrębnej analizy dla populacji pacjentów z przerzutami do mózgu. Wnioskodawca odpowiedział, że wniosek nie dotyczy odrębnej populacji z przerzutami do mózgu, więc nie jest zasadne przeprowadzenie analizy dla tej populacji. Ponadto wskazał, że prawdopodobnie nie byłoby możliwe odnalezienie odpowiednich badań w takiej podgrupie chorych dla wszystkich analizowanych komparatorów, a NICE w rekomendacji z 2022 roku wskazał, że NMA wnioskodawcy najprawdopodobniej nie uwzględniło wszystkich korzyści wynikających ze stosowania skojarzonego leczenia tukatynibem, zwłaszcza w przypadku chorych z przerzutami do mózgu, a przeprowadzenie analizy w populacji generalnej należy uznać za podejście konserwatywne ze względu na lepsze wyniki TUK+TRA+KAP w podgrupie z przerzutami do mózgu w badaniu HER2CLIMB. Należy jednak zwrócić uwagę, że NICE również poprosił podmiot odpowiedzialny o uzupełnienie analizy ekonomicznej o wyniki dla populacji pacjentów z przerzutami do mózgu, uznając równocześnie, że istnieją jedynie ograniczone dowody na skuteczność komparatorów w tej populacji. Wskazano, że obecność przerzutów w mózgu może być czynnikiem prognostycznym i mieć wpływ na modyfikację leczenia. W odpowiedzi

podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę dla tej subpopulacji, jednak komisja NICE uznała, że nie przedstawiono dostatecznego uzasadnienia dla wykonanych obliczeń, a obliczenia charakteryzują się tak poważnymi ograniczeniami, że nie mogą posłużyć jako argumenty do podjęcia decyzji.

- 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 listopada 2021 r. wskazano szereg ograniczeń związanych z analizą ekonomiczną. Poza ograniczeniami wynikającymi z analizy klinicznej oraz konstrukcji modelu, zwrócono uwagę na brak rozróżnienia komparatorów na linii leczenia, co może wpływać na interpretację efektywności kosztowej wnioskowanej terapii.

W pozytywnej rekomendacji szkockiej agencji SMC wskazano m.in., że 20-letni horyzont analizy może być zbyt długi, jako że 99,9% pacjentów umiera w ciągu 10 lat.

W negatywnej rekomendacji australijskiej PBAC zwrócono uwagę na prawdopodobne przeszacowanie wyników jakości życia z badania HER2CLIMB, ze względu na niski odsetek odpowiedzi oraz wysokie prawdopodobieństwo, że pacjenci w gorszym stanie rzadziej wypełniali kwestionariusze EQ-5D. Ponadto wskazano, że w obliczeniach uwzględniono koszt za miligram tukatynibu dla średniej dawki na pacjenta z badania HER2CLIMB (266 mg na dawkę, przy 88,5% intensywności dawki), co wpływa na zaniżenie kosztów leku. Analogiczne założenie przyjęto w modelu przekazanym Agencji. Zauważono również, że dla pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi 10-letni horyzont czasowy może być zbyt optymistyczny, szczególnie u pacjentów z przerzutami do mózgu (wskazano, że dla tych pacjentów bardziej odpowiedni byłby horyzont 5-letni).

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 2022, jednak wnioskodawca wskazuje na istotne różnice w kosztach charakterystyczne dla brytyjskiego systemu zdrowia, uniemożliwiające odniesienie wyników analizy NICE do analizy wnioskodawcy.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, iż dokonano oceny zgodności modelu z wynikami badania Kaufman 2015 (w zakresie długoterminowych wyników przeżycia).

Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W opinii Prof. Potemskiego otrzymanej w ramach prac nad niniejszym raportem wskazano, że (...) chore, które nie otrzymały wcześniej trastuzumabu emtanzyny nie powinny być leczone tukatynibem, ponieważ nie ma danych wskazujących na przewagę tukatynibu nad trastuzumabem emtanzyną (są natomiast dane pochodzące z badania III fazy EMILIA) na przewagę trastuzumabu emtanzyny nad lapatynibem z kapecytabiną). Wyjątkiem mogą być chore z przerzutami do mózgu, ale jest to dyskusyjne.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty uznano, że przedstawienie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być uzasadnione.

Do obliczeń własnych przyjęto:

- ceny za mg substancji obliczone przez wnioskodawcę w przypadku wnioskowanego leku i uwzględnionych komparatorów,

- dawkowanie substancji na podstawie ChPL,
- dane kliniczne pacjentów z badania HER2CLIMB (średnia masa ciała 69,5 kg, średnia powierzchnia ciała 1,80 m²).

W obliczeniach pominięto koszt podania leków, uznając te koszty za nieróżniące. W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy (założono, że przeciętny rok trwa 365,24 dni, w roku zawiera się 17 cykli leczenia).

Tabela 40. Wyniki CMA dla porównania TUK+TRA+KAP vs T-DM1 (oszacowania Agencji)

Parametr	TUK+TRA+KAP	T-DM1
Koszt zakupu leków [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Koszt zakupu leków [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z szacunkami analityków Agencji stosowanie terapii TUK+TRA+KAP w miejsce T-DM1

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tukysa, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi w porównaniu z T-DM1:

Mając na uwadze przyjętą technikę analityczną, tj. analizę minimalizacji kosztów, cena o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych jest równoważna z ceną określoną zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów dla porównania między tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (TUK+TRA+KAP) a wybranymi komparatorami: trastuzumabem emtanzyny (T-DM1), lapatynibem z kapecytabiną (LAP+KAP), kapecytabiną (KAP) oraz winorelbina (WIN). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w dożywotnim horyzoncie czasowym określonym na 20 lat.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TUK+ TRA + KAP w miejsce:

- T-DM1 EMT jest
- LAP+KAP jest
- KAP jest
- WIN jest

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 prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi w perspektywie płatnika publicznego dla opakowania 150 mg oraz dla opakowania 50 mg:

- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];

[REDACTED]. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia TUK+ TRA + KAP jest terapią [REDACTED].

Analiza ekonomiczna przekazana przez wnioskodawcę ma liczne ograniczenia, z których najważniejsze dotyczy zastosowania analizy użyteczności kosztów (CUA) dla porównania TUK+TRA+KAP vs T-DM1. Ze względu na to, że [REDACTED]

[REDACTED], uznano, że przedstawienie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być uzasadnione. Zgodnie z szacunkami analityków Agencji stosowanie terapii TUK+TRA+KAP w miejsce T-DM1 [REDACTED].

Istotnymi ograniczeniami są również: budowa przekazanego pliku Excel, która uniemożliwia pełną weryfikację obliczeń, brak rozróżnienia komparatorów względem linii leczenia oraz brak odrębnych analiz dla populacji z przerzutami do mózgu.

¹ 175 926 zł

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 Tukysa (TUC, tukatynib) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną (KAP) i trastuzumabem (TRA) w leczeniu HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (okres od stycznia 2023 r. do grudnia 2024 r.).

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z HER2+ miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Zgodnie z zapisami projektu PL tukatynib stosowany będzie w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w II, III lub IV linii przerzutowego raka piersi.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

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

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Tukysa we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Przyjęto założenie, że lek będzie finansowany w nowej grupie limitowej.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących [REDAKTOWANO].

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 epidemiologicznych (wariant minimalny) oraz [REDAKTOWANO] (wariant maksymalny). Wariant prawdopodobny stanowi średnią z wariantu minimalnego i wariantu maksymalnego.

Wariant minimalny liczebności populacji docelowej oparty został na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz dostępnej [REDAKTOWANO]



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (źródło: AWB wnioskodawcy rozdz. 2.5 oraz model wnioskodawcy – arkusz *populacja*)

	Etap oszacowań	Liczebność / odsetek		Źródło
		I rok	II rok	
A				
B				
C				
D				
E				
F				
G				
H				
I				
J				
K				
L				
Ł				
M				
N				
O				
P				
R				
S				

Skróty: mBC – przerzutowy rak piersi (ang. metastatic breast cancer); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)

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

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie opinii ekspertów, w analizie podstawowej [redacted] W scenariuszu nowym przyjęto, że produkt leczniczy Tukysa będzie [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Udziały rynkowe dla poszczególnych substancji w scenariuszu istniejącym oraz nowym – wariant podstawowy

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[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]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują [redacted]

Wyniki otrzymane z perspektywy wspólnej [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy*

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■

* Wyniki zgodne z aneksem wnioskodawcy oraz aktualnym modelem.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. 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?	?	Wnioskodawca w oszacowaniach liczebności populacji wykorzystał zarówno
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	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
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 Tukysa 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?	?	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Tukysa <i>działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki produktu leczniczego TUKYSA wystąpiły u 23% pacjentów.</i>
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. Należy przy tym zaznaczyć, że w AWB wnioskodawcy

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (szczegóły AWB wnioskodawcy, rozdz. 6):

1. *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: dane NFZ, dane literaturowe i raporty publikowane na stronie AOTMiT. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z:*

Dodatkowe ograniczenia

1. Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet stanowią wynik przeprowadzonego w AE modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. Ograniczenia związane z modelem wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 5.3 niniejszego opracowania.
2. Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w modelu AWB założono,

 Z uwagi na znikomy wpływ powyższego parametru na liczebność populacji docelowej odstąpiono od obliczeń własnych.
3. W AWB wnioskodawcy
4. W oparciu o

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.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/080/AWA/80%20AWA%20WS%204331.2.2020%20KADCYLA%20BIP.pdf (dostęp: 14.03.2023 r.)

² Przedstawione wyniki są zgodne aktualnym modelem wnioskodawcy.

Z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych

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.

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 Tukysa stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tukysa (tukatynib), spowoduje

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 określona liczebność populacji docelowej jest związane z niepewnością. Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskodawca w oszacowaniach liczebności populacji docelowej wykorzystał dwa podejścia

alternatywnych danych, podważających wiarygodność przeprowadzonych oszacowań. Nie zidentyfikowano

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych

[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]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski zgłosił następujące uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego:

- w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego:

Zapis w proponowanym programie lekowym	Uwagi
[REDACTED]	[REDACTED]

- w ramach monitorowania leczenia:

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

- w ramach kryteriów wyłączenia:

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

- inne uwagi:

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------



Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do projektu programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tukysa (tukatynib) we wnioskowanym wskazaniu, tj. rak piersi HER2-dodatni miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, 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 dniu 8.03.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Tukysa, tukatynib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 rekomendacji (3 pozytywne, 3 warunkowo pozytywne, 1 negatywna) dotyczących stosowania leku Tukysa w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. Rekomendacje szkockie (SMC), francuskie (HAS) oraz niemieckie (G-BA) były pozytywne: podkreślano w nich wykazane w badaniu korzyści kliniczne płynące z zastosowania tukatynibu w analizowanej populacji. W trzech rekomendacjach pozytywnych warunkowych również odwoływano się do aspektów klinicznych, jednocześnie podkreślając wysoki koszt ocenianego leku: w rekomendacji brytyjskiej NICE warunkiem finansowania jest wykazanie efektywności kosztowej z uwzględnieniem ceny leku zgodnie z zawartą umową handlową, w rekomendacji holenderskiej ZN wskazano na konieczność obniżenia ceny leku o co najmniej 65%, natomiast w kanadyjskiej rekomendacji CATDH ograniczono się do zalecenia niższej ceny leku oraz konieczności spełnienia przez chorych ściśle określonych kryteriów włączenia do leczenia. W australijskiej (PBAC) negatywnej rekomendacji uznano skuteczność tukatynibu w leczeniu analizowanej populacji, aczkolwiek stwierdzono, że zaproponowana cena i wynikający z niej ICER jest nieakceptowalnie wysoki.

Ponadto odnaleziono informacje, zgodnie z którymi w Irlandii zalecane jest przedstawienie całości analiz HTA w celu przeprowadzenia pełnej oceny leku¹. Walijskie AWMSG odstąpiło od oceny w związku z przeprowadzoną oceną NICE².

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla Tukysa (tukatynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych po co najmniej 2 wcześniejszych schematach leczenia anty-HER2.	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Wyniki badania HER2CLIMB wskazują, że leczenie skojarzone tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną wydłuża czas do progresji choroby oraz czas przeżycia w porównaniu z leczeniem trastuzumabem i kapecytabiną. W przedstawionym przez podmiot odpowiedzialny modelu ekonomicznym, przy uwzględnieniu ceny leku Tukysa zgodnie z zawartą umową handlową, wykazano, że technologia ta jest efektywna kosztowo.</p> <p>W związku z powyższym Komisja zarekomendowała refundację tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, w leczeniu HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych chorych po zastosowaniu co najmniej 2 wcześniejszych schematów leczenia</p>

¹ <https://www.ncpe.ie/drugs/tucatinib-tukysa-hta-id-22058/> (dostęp: 13.03.2023 r.)

² <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tucatinib-tukysa/> (dostęp: 13.03.2023 r.)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		anty-HER2, pod warunkiem dostarczenia leku przez producenta zgodnie z zawartą umową handlową.
SMC 2022	Dorośli chorzy z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2.	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie Tukatynib (w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną) pozwala na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z dostępnymi metodami leczenia. Ponadto zastosowanie tukatyn bu jest skuteczną opcją terapeutyczną u chorych z przerzutami do mózgu, która może zmniejszyć potrzebę radioterapii lub operacji mózgu. Uznano, że tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną stanowi postęp terapeutyczny ze względu na korzyści w zakresie skuteczności odnotowane w kluczowym badaniu (HER2CLIMB).
ZN 2022	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie Na podstawie badania HER2CLIMB wykazano, iż tukatyn b w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną ma istotny klinicznie wpływ na całkowite przeżycie oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano natomiast efektywności kosztowej ocenianej technologii, a jej finansowanie wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika. W związku z powyższym rekomenduje się finansowanie tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem obniżenia ceny o co najmniej 65%.
CADTH 2021	Chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w tym chorzy z przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1 w monoterapii lub w skojarzeniu.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie W rekomendacji wskazano, iż istnieje niezaspokojona potrzeba leczenia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi w trzeciej linii leczenia, ponieważ obecnie nie jest dostępny żaden standard opieki dla tej grupy chorych po progresji choroby w terapii drugiej linii. Ponadto w randomizowanym badaniu II fazy (HER2CLIMB) wykazano poprawę w zakresie PFS i OS. Jednocześnie podkreślono, że brakuje bezpośrednich dowodów wskazujących na skuteczność tukatynibu, trastuzumabu i kapecytabiny w porównaniu z innymi alternatywnymi terapiami. Warunkiem refundacji tukatyn bu jest obniżenie jego ceny oraz spełnienie przez chorych określonych kryteriów (dotyczących m.in. wcześniejszego leczenia, statusu HER2, stanu sprawności ECOG, wyników badań diagnostycznych).
PBAC 2021	Chorzy z zaawansowanym, przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w tym chorzy z przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali co najmniej 2 linie leczenia terapii anty-HER2 lub jedną linię leczenia w przypadku, gdy stosowana była terapia T-DM1 przedoperacyjnie lub uzupełniająco.	Rekomendacja: negatywna Uzasadnienie Komisja wskazała, że tukatynib wykazuje korzyści kliniczne w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, a także potwierdziła istnienie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, szczególnie wśród pacjentów z przerzutami do mózgu. Jednocześnie podkreślono, że wskaźnik ICER jest nieakceptowalnie wysoki przy zaproponowanej cenie leku.
HAS 2021	Dorośli chorzy z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2.	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie Wskazano, iż skojarzenie tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną jest preferowaną opcją terapeutyczną, w stosunku do połączenia trastuzumabu z kapecytabiną jako leczenie trzeciego rzutu u dorosłych chorych po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem/pertuzumabem w połączeniu z taksanem, a następnie trastuzumabem emtanzyną. Profil bezpieczeństwa tukatyn bu uznano za akceptowalny. Biorąc pod uwagę powyższe wydano pozytywną opinię dotyczącą włączenia leku zarówno do wykazu leków szpitalnych, jak i do wykazu leków refundowanych, dopuszczonych w sprzedaży aptecznej we wskazaniu i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
G-BA 2021	Dorośli chorzy z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2.	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie W rekomendacji wskazano, iż korzyści z zastosowania ocenianej terapii przeważają nad ryzykiem związanym z leczeniem tukatynibem. Dostępne dowody kliniczne wskazują na znaczną korzyść związaną z zastosowaniem tukatyn bu względem odpowiednich technologii alternatywnych.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 6.12.2022 r., znaki PLR.4500.1705.2022.AJA, PLR.4500.1706.2022.AJA (data wpływu do AOTMiT 6.12.2022 r.), 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. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg, 88 tabl., kod GTIN: 08720295000173;
- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 150 mg, 84 tabl., kod GTIN: 08720295000180.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.01.2023 r., znak OT.4231.70.2022.KO.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 8.02.2023 r.

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 wytyczne kliniczne oraz aktualne zapisy Programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, wnioskodawca jako technologie alternatywne dla tukatynibu 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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie pierwotne - HER2CLIMB, porównujące tukatynib (TUK) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i kapecytabiną (KAP) ze schematem placebo (PLC), trastuzumab i kapecytabina w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem oraz trastuzumabem emtanzyną (publikacja Murthy 2020, data odcięcia danych: 4.09.2019 r., mediana okresu obserwacji: 14 miesięcy). W analizie wnioskodawcy przedstawiono również zaktualizowane, końcowe wyniki badania HER2CLIMB raportowane w publikacji Curigliano 2021 (analiza post-hoc, data odcięcia danych: 8.02.2021 r., mediana okresu obserwacji 29,6 miesięcy). Przerzuty do mózgu w momencie rozpoczęcia badania obserwowano u 198/410 (48%) pacjentów w grupie TUK+TRA+KAP oraz u 93/202 (46%) w grupie PLC+TRA+KAP. Dodatkowo uwzględniono wyniki badania HER2CLIMB przedstawione w publikacji Lin 2020, w której analizowano podgrupę chorych z przerzutami do mózgu oraz dane z publikacji Mueller 2021 dotyczące wyników oceny jakości życia.

W pierwotnej analizie wyników badania HER2CLIMB (Murthy 2020) wykazano, że stosowanie TUK + KAP + TRA w porównaniu z PLC + KAP + TRA wiąże się ze statystycznie istotną:

- redukcją ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji o ok. 46% (HR=0,54 (95% CI, 0,42; 0,71)). Mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca w grupie badanej oraz 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej.

Oszacowany wskaźnik 12-mies. PFS BICR w populacji ogólnej wyniósł 33,1% w grupie badanej oraz 12,3% w grupie kontrolnej.

- redukcją ryzyka zgonu w ocenie niezależnej komisji o ok. 34% (HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)). Oszacowany wskaźnik 24-mies OS wyniósł 44,9% w grupie badanej oraz 26,6% w grupie kontrolnej. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 21,9 miesiąca w grupie TUK + KAP + TRA i 17,4 miesiąca w PLC + KAP + TRA.
- większą (ok. 2,3 krotnie) szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej komisji (OR=2,31 (95%CI: 1,52; 3,51)). Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy interwencji raportowano w odniesieniu do częstości występowania PR oraz PD. Natomiast stabilizację choroby obserwowano IS częściej w grupie PLC+TRA+KAP w porównaniu z TUK+TRA+KAP.

Wyniki końcowej analizy przeżycia (Curigliano 2021) pozostają zgodne z wynikami analizy pierwotnej i wskazują na osiągnięcie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów leczonych TUK + KAP + TRA w porównaniu do PLC + KAP + TRA (HR=0,73 (95%CI: 0,59; 0,90), p=0,004) oraz zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu (HR=0,57 (95%CI:0,47; 0,70), p< 0,00001). Mediana czasu OS wyniosła 24,7 mies. w grupie badanej oraz 19,2 mies. w grupie kontrolnej, natomiast mediana PFS odpowiednio 7,6 vs 4,9 miesiąca.

Brak istotnie statystycznych różnic między grupami obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia jakości życia ocenianej z wykorzystaniem skali EQ-5D-VAS. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji raportowano w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie rozpoczęcia badania, w przypadku której odnotowano zmniejszenie o 49% ryzyka pogorszenia jakości życia (HR: 0,51, 95% CI: 0,28; 0,93).

Zgodne z eksploracyjną analizą wyników przedstawioną w publikacjach Lin 2020 i Lin 2022, w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania raportowano istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy TUK + KAP + LAP w porównaniu z grupą kontrolną, m.in. w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym, przeżycia całkowitego oraz obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu HER2CLIMB mediana czasu trwania leczenia wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo wynosiła 5,8 miesięcy (zakres: <0,1; 35,1) dla grupy badanej natomiast 4,4 miesiąca (zakres: <0,1; 24,0) dla grupy kontrolnej (Murthy 2020).

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu TUK był dłuższy niż w ramieniu PLC w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

Niemniej jednak, 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.

Zgodnie z analizą wyników raportowanych w ramach analizy pierwotnej (Murthy 2020, mediana okresu obserwacji 14 mies.), stosowanie TUK + KAP + TRA w porównaniu z PLC + TUK + KAP + TRA wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia [redacted] oraz TEAE ogółem – 99,3% vs 97% (OR=4,20 (95%CI: 1,04; 16,97)¹;

Brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do: zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia; [redacted]

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem tukatynibu ($\geq 20\%$ pacjentów w ramieniu TUK) należały: biegunka, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, nudności, zmęczenie, wymioty, obniżenie apetytu, zapalenie jamy ustnej, ból głowy, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT oraz anemia.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego obserwowanymi u chorych z grupy badanej były tukatynibu ($\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu TUK): zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, biegunka, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz zmęczenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów dla porównania między tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (TUK+TRA+KAP) a wybranymi komparatorami: trastuzumabem emtanzyny (T-DM1), lapatynibem z kapecytabiną (LAP+KAP), kapecytabiną (KAP) oraz winorelbina (WIN). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w dożywotnim horyzoncie czasowym określonym na 20 lat.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TUK+ TRA + KAP w miejsce:

- T-DM1 EMT jest [redacted];
- LAP+KAP jest [redacted];
- KAP jest [redacted];
- WIN jest [redacted].

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 prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi w perspektywie płatnika publicznego dla opakowania 150 mg oraz dla opakowania 50 mg:

- [redacted];
- [redacted];
- [redacted];
- [redacted];

¹IS wykazano dla ilorazu szans (parametr OR); wyniki nie osiągnęły poziomu IS dla parametru bezwzględnego tj. różnicy ryzyka (parametr RD)

² 175 926 zł

[redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia TUK+ TRA + KAP jest terapią [redacted].

Analiza ekonomiczna przekazana przez wnioskodawcę ma liczne ograniczenia, z których najważniejsze dotyczy zastosowania analizy użyteczności kosztów (CUA) dla porównania TUK+TRA+KAP vs T-DM1. Ze względu na to, że [redacted]

[redacted], uznano, że przedstawienie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być uzasadnione. Zgodnie z szacunkami analityków Agencji stosowanie terapii TUK+TRA+KAP w miejsce T-DM1 [redacted].

Istotnymi ograniczeniami są również: budowa przekazanego pliku Excel, która uniemożliwia pełną weryfikację obliczeń, brak rozróżnienia komparatorów względem linii leczenia oraz brak odrębnych analiz dla populacji z przerzutami do mózgu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tukysa (tukatynib), spowoduje [redacted]

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 określona liczebność populacji docelowej jest związane z niepewnością. Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskodawca w oszacowaniach liczebności populacji docelowej wykorzystał dwa podejścia [redacted]

[redacted] Nie zidentyfikowano alternatywnych danych, podważających wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych [redacted]

[redacted] oraz [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski zgłosił uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji, monitorowania leczenia oraz kryteriów wyłączenia – szczegóły w rodz. 8 AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 rekomendacji (3 pozytywne, 3 warunkowo pozytywne, 1 negatywna) dotyczących stosowania leku Tukysa w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. Rekomendacje szkockie (SMC), francuskie (HAS) oraz niemieckie (G-BA) były pozytywne: podkreślano w nich wykazane w badaniu korzyści kliniczne płynące z zastosowania tukatynibu w analizowanej populacji. W trzech rekomendacjach pozytywnych warunkowych również odwoływano się do aspektów klinicznych, jednocześnie podkreślając wysoki koszt ocenianego leku: w rekomendacji brytyjskiej NICE warunkiem finansowania jest wykazanie efektywności kosztowej z uwzględnieniem ceny leku zgodnie z zawartą umową handlową, w rekomendacji holenderskiej ZN wskazano na konieczność obniżenia ceny leku o co najmniej 65%, natomiast w kanadyjskiej rekomendacji CATDH ograniczono się do zalecenia niższej ceny leku oraz konieczności spełnienia przez chorych ściśle określonych kryteriów włączenia do leczenia. W australijskiej (PBAC) negatywnej rekomendacji uznano skuteczność tukatynibu w leczeniu analizowanej populacji, aczkolwiek stwierdzono, że zaproponowana cena i wynikający z niej ICER jest nieakceptowalnie wysoki.

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 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach ewentualnych zmian w zapisach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” względem programu złożonego wraz z wnioskiem, wprowadzonych na etapie uzgodnień z Ministrem Zdrowia (MZ).</p>	TAK	–
<p>2. 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).</p> <p>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.</p> <p>Jednocześnie w ramach porównania TUK+TRA+KAP z chemioterapią przedstawiono jedynie wyniki dla kapecytabiny i winorelbiny. W ocenie nie uwzględniono innych schematów finansowanych w ocenianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, które zostały przyjęte jako komparatory w APD (np. paklitaksel, karboplatyna). Przy tym nie podano wystarczającej argumentacji dla uzasadnienia wykluczenia części leków.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	W odpowiedzi wnioskodawcy przedstawiono wystarczające wyjaśnienia dotyczące wyboru komparatora. Wybór komparatora uznano za prawidłowy (szczegółowo przedstawiono w rozdz. 3.6.)
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>3. 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).</p> <p>Analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (30.07.2022 r.) dane, m.in. w analizie klinicznej wyszukiwania dla NMA zostały przeprowadzone odpowiednio w styczniu i listopadzie 2020 r., dodatkowa aktualizacja w lutym 2022 r.</p> <p>Dodatkowo, aktualizacji wymaga również wyszukiwanie przeprowadzone na stronach EMA, ADRReports, FDA, URPLWMiPB, WHO UMC oraz stronach rejestrów badań klinicznych (data przeglądu 27.10.2021 r.).</p> <p>Ponadto niezbędna jest aktualizacja wyszukiwania wytycznych klinicznych i refundacyjnych, w tym uwzględnienie najnowszych wytycznych NCCN version 4.2022 oraz rekomendacji refundacyjnych HAS oraz Zorginstituut Nederland.</p>	TAK	–
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>4. 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 tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną mają być kwalifikowani pacjenci w trzeciej lub czwartej linii leczenia przerzutowego raka piersi, a w drugiej tylko w przypadku, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca anty-HER2. Podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami anty-HER2.</p> <p>Przy czym, populację zakwalifikowaną do badania HER2CLIMB stanowią pacjenci, u których w ramach wcześniejszego leczenia zastosowano pertuzumab, trastuzumab i T-DM1 w leczeniu raka piersi, w tym co najmniej 1 linię leczenia anty-HER2 w ramach terapii choroby zaawansowanej lub przerzutowej. Mediana poprzednich linii leczenia wyniosła 4 w populacji ogólnej oraz 3 u pacjentów z przerzutami. Tym samym wydaje się, że pacjenci analizowani w badaniu HER2CLIMB są na późniejszym etapie leczenia niż chorzy kwalifikowani do leczenia w ramach II linii programu lekowego.</p>	?	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie, aczkolwiek populacja w badaniach nie odpowiada w pełni populacji wskazanej we wniosku.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Dodatkowo, do leczenia tukatynbem w drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego mogliby się kwalifikować pacjenci uprzednio nieleczeni pertuzumabem np. w ramach ścieżki terapeutycznej: trastuzumab + chemioterapia (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa) → trastuzumab emtanzyny w ramach I-linii leczenia choroby przerzutowej → tukatynib w ramach II linii leczenia choroby przerzutowej). Jednocześnie, uprzednie leczenie m.in. pertuzumabem stanowiło kryterium włączenia do badania HER2CLIMB.</p> <p>W związku z powyższym zasadne jest szersze omówienie w analizie klinicznej zgodności populacji pacjentów analizowanych w badaniu HER2CLIMB z pacjentami kwalifikowanymi do programu.</p>		
<p>5. 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 DeBusk 2021, Simmons 2022 i Zhang 2021.</p>	TAK	-
<p>6. 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 TUK+TRA+KAP vs. PLC+TRA+KAP przeprowadzonej na podstawie badania HER2CLIMB (Murthy 2020) nie przedstawiono oceny istotności statystycznej oszacowanych parametrów statystycznych (tab. 40-44 AKL). Należy uzupełnić wyniki o oszacowanie wartości poziomu istotności (wartość p).</p> <p>Ponadto w ramach analizy NMA, w zakresie profilu bezpieczeństwa porównawczą ocenę wyników ograniczono do syntezy jakościowej. Brak jest ilościowej analizy raportowanych wyników. Powyższe braki wymagają uzupełnienia lub szczegółowego wyjaśnienia.</p>	NIE	Nie przedstawiono oceny istotności statystycznej wyników w analizie profilu bezpieczeństwa.
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>7. Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Należy zauważyć, że w analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania pacjentów, które stanowią koszt różniący w przypadku porównania TUK+TRA+KAP z chemioterapią. Przedmiotowe koszty powinny zostać uwzględnione w ramach analizy podstawowej.</p>	TAK	W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił uzasadnienie.
<p>8. 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 zmiany założeń do modelu lub uzasadnienia powyższego podejścia.</p> <p>Dodatkowo w analizie podstawowej dla porównań tukatynibu + trastuzumabu + kapecytyny z komparatorami średnie użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Lloyd 2006. Jednocześnie nie przedstawiono uzasadnienia powyższego wyboru.</p> <p>Ponadto, bez wskazania uzasadnienia przyjęto tożsame wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia dla wszystkich uwzględnionych komparatorów, w tym terapii aktywnych (T-DM1, LAP + KAP) stosowanych na wcześniejszych liniach leczenia oraz chemioterapii (KAP i WIN w monoterapii). Wyjaśnienia wymaga również kwestia przyjętego dekrementu użyteczności w ramach progresji choroby, uwzględniając przy tym np. zmiany wartości użyteczności obliczone na podstawie badania HER2CLIMB w ramieniu komparatora. Alternatywne założenia dotyczące wartości użyteczności powinny zostać uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Model uwzględniony w analizie ekonomicznej nie różnicuje komparatorów w zależności od linii leczenia. Takie podejście jest nieuzasadnione, ze względu na stosowanie wybranych komparatorów w różnych liniach leczenia (a więc u pacjentów w różnym stanie i z różnymi możliwościami terapeutycznymi w przypadku nawrotu choroby). W związku powyższym, wyniki analizy ekonomicznej należy przedstawić również w zależności od linii stosowania TUK+TRA+KAP z uwzględnieniem skuteczności poszczególnych komparatorów.</p>	?	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienia dla większości wskazanych ograniczeń, poza przyjętym dekrementem użyteczności dla progresji choroby.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Ponadto, ze względu na szczególnie złe rokowanie, uzasadnione jest przeprowadzenie odrębnej analizy dla populacji pacjentów z przerzutami do mózgu.		
<p>9. 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>Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentki z chorobą przerzutową, które poddawane są terapii w 2. i późniejszych liniach leczenia oraz pacjentów z przerzutami do mózgu, w przypadku których rokowanie nie jest pomyślne. W tej sytuacji przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego wydaje się założeniem nadmiernie optymistycznym. W związku powyższym konieczne jest przetestowanie w ramach analizy wrażliwości krótszych horyzontów czasowych.</p>	TAK	W analizie wrażliwości przetestowano 10-letni horyzont czasowy.
<p>10. BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Aktualnych wydatków płatnika publicznego, ponoszonych na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu nie należy utożsamiać z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego, tak jak zostało to przyjęte w analizie wnioskodawcy. Wydatki oszacowane w „scenariuszu istniejącym”, stanowią prognozę w horyzoncie czasowym BIA (na lata przyszłe). Natomiast aktualne wydatki powinny stanowić punkt wyjścia scenariuszy porównywanych w BIA oraz uwzględniać aktualną praktykę kliniczną stosowaną u pacjentów w omawianym wskazaniu.</p>	?	W odpowiedzi przedstawiono uzasadnienie dla przyjętego założenia.
<p>V. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):</p> <p>11. AR zawiera 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 bez podziału na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Istnieje konieczność przedstawienia wyników analizy racjonalizacyjnej w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.</p>	TAK	-
<p>VI. W ramach wskazania źródeł danych:</p> <p>12. 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).</p> <p>Przedstawiono wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów w celu zweryfikowania istniejącej w Polsce praktyki klinicznej oraz przytoczono opinie ekspertów dotyczące liczebności pacjentów, jednak nie podano imion i nazwisk ankietowanych ekspertów.</p> <p>Ponadto nie przekazano plików źródłowych dla NMA.</p>	NIE	Nie przekazano imion i nazwisk ankietowanych ekspertów.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

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.
Curigliano 2021 (HER2CLIMB)	Curigliano G, Mueller V, Borges V. i in. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. <i>Ann Oncol.</i> 2022;33(3):321–9.
DeBusk 2021	DeBusk K, Abeysinghe S, Vickers A, i in. Efficacy of tucatinib for HER2-positive metastatic breast cancer after HER2-targeted therapy: a network meta-analysis. <i>Future Oncol.</i> 2021;17(33):4635–47
Kaufman 2015	Kaufman PA, Awada A, Twelves C i in. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(6):594–601.
Lin 2020	Lin NU, Borges V, Anders C, i in. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;38(23):2610–9.
Lin 2022	Lin NU, Murthy RK, Abramson V, et al. Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases: Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol.</i> 2023 Feb 1;9(2):197–205.
Mueller 2021	Mueller V, Wardley A, Paplomata E, i in. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). <i>Eur J Cancer.</i> 2021;153:223–33.
Murthy 2020 (HER2CLIMB)	Murthy RK, Loi S, Okines A, i in. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020;382(7):597–609.
Pivot 2015 (badanie CEREBEL)	Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, i in. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(14):1564–73.
Simmons 2022	Simmons C, Rayson D, Joy AA i in. Current and future landscape of targeted therapy in HER2-positive advanced breast cancer: redrawing the lines. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2022
Takano 2018 (badanie ELTOP)	Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, i in. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. <i>Breast.</i> 2018;40:67–75.
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.
von Minckwitz 2009	von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, i in. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(12):1999–2006.
Yuan 2019	Yuan P, Hu X, Sun T, i in. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. <i>Eur J Cancer.</i> 2019;112:57–65.
Zhang 2021	Zhang X, Leng J, Zhou Y. i in. Efficacy and Safety of Anti-HER2 Agents in Combination With Chemotherapy for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patient: A Network Meta-Analysis. <i>Frontiers in Oncology.</i> 2021; 11

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2021	https://www.cadth.ca/tucatinib (dostęp: 13.03.2023 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, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolane 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 2021	https://www.g-ba.de/beschluesse/5000/ (dostęp: 13.03.2023 r.)
HAS 2021	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273459/fr/tukysa-tucatinib (dostęp: 13.03.2023 r.)

NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network, Breast Cancer 2023, Version: 3.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (dostęp: 15.03.2023 r.)
NICE 2022	https://www.nice.org.uk/guidance/ta786 (dostęp: 13.03.2023 r.)
PBAC 2021	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/tucatinib-tablet-150-mg-tablet-50-mg-tukysa (dostęp: 13.03.2023 r.)
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Rak piersi. Tom I. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2020, 315-335
SMC 2022	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tucatinib-tukysa-full-smc2398/ (dostęp: 13.03.2023 r.)
ZN 2022	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/01/17/pakketadvies-tucatinib-tukysa-bij-her2-positieve-borstkanker (dostęp: 13.03.2023 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Tukysa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tukysa (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 27.02.2023 r.)
-------------	--

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, wersja 1.2, [REDACTED], Warszawa 2023
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, wersja 1.2, [REDACTED], Warszawa 2023
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, [REDACTED] wersja 1.1, Warszawa 2022
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa 2023
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa 2023
- Załącznik 6. Aneks do raportu HTA dla leku Tukysa (tukatynib) dotyczący zmian wprowadzonych w modelu w wersji 1.2
- Załącznik 7. Odpowiedź wnioskodawcy na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie ws. niespełnienia minimalnych wymagań znak OT.4231.70.2022.KO.3
- Załącznik 8. Projekt programu lekowego