



## Rekomendacja nr 38/2023

z dnia 31 marca 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tukysa (tukatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”  
pod warunkiem

#### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Tukysa (tukatynib; TUK) nie jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Wnioskowane wskazanie dla TUK będzie stanowić dodatkową opcję w leczeniu przerzutowego raka piersi w trzeciej lub czwartej linii, a w drugiej także w przypadku, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca anty-HER2 (podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami anty-HER2).

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w ramach której nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tukatynib (TUK) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i kapecytabiną (KAP) z komparatorami, tj. skojarzenia lapatynibu (LAP) + KAP, trastuzumab emtanzyny (T-DM1) oraz KAP i winorelbiny (WIN) w monoterapii. W związku z tym do analizy wnioskodawcy włączono badanie HER2CLIMB, [redacted] a także 3 przeglądy systematyczne: DeBusk 2021, Simmons 2022, Zhang 2021.

Podsumowując, w pierwotnej analizie wyników badania HER2CLIMB (Murthy 2020) wykazano, że stosowanie TUK + KAP + TRA vs PLC + KAP + TRA wiąże się ze statystycznie istotną: redukcją ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji o ok. 46% [mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca w grupie badanej, a 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej]; redukcją ryzyka zgonu w ocenie niezależnej komisji o ok. 34% [mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 21,9 miesiąca w grupie TUK i 17,4 miesiąca w PLC]; większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej komisji. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy interwencji raportowano w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi częściowej (PR) oraz progresji choroby (PD). Natomiast stabilizację choroby obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie z PLC vs grupa TUK. Wyniki końcowej analizy przeżycia

HER2CLIMB (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 oraz zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu. 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. Zgodnie z eksploracyjną analizą wyników HER2CLIMB (przedstawione w 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 analizie bezpieczeństwa wyniki wskazują, że zastosowanie tukatynibu w miejsce placebo skutkowało wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) zarówno ogółem jak i [redacted]. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między innymi do zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, TEAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia oraz [redacted].

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływa fakt, że nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem. [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ stosowanie TUK+TRA+KAP vs komparatory jest [redacted]

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z zastosowaniem dla porównania TUK+TRA+KAP vs T-DM1 analizy użyteczności kosztów zamiast analizy minimalizacji kosztów, a także brak rozróżnienia komparatorów względem linii leczenia oraz brak odrębnych analiz dla populacji z przerzutami do mózgu. W związku ze wskazanym ograniczeniem dotyczącym wybranej metody analitycznej Agencja przeprowadziła oszacowania własne zgodnie z którymi zastosowanie terapii TUK+TRA+KAP w miejsce T-DM1 [redacted]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji [redacted]

Główne ograniczenia stanowią niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej.

Odnalezione rekomendacje kliniczne NCCN 2023, ESMO 2021 oraz PTOK 2020 zalecają stosowanie schematu tukatynib + trastuzumab + kapecytabina w trzeciej i kolejnych liniach leczenia.

Odnaleziono także 3 pozytywne (SMC, HAS, G-BA), 3 warunkowo pozytywne (NICE, ZN, CATDH) i jedną negatywną (PBAC) rekomendacją refundacyjną dotyczące ocenianej technologii medycznej. Wszystkie rekomendacje (zarówno pozytywne jak i negatywne) wskazują na korzyści kliniczne płynące z zastosowania tukatynibu. Powodem warunkowych i negatywnej rekomendacji były nieakceptowalnie wysokie koszty terapii, z rekomendacją obniżenia ceny leku o co najmniej 65% (ZN).

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg, 88 tabl., GTIN: 08720295000173, proponowana cena zbytu netto (CZN) wynosi [REDACTED];
- Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 150 mg, 84 tabl., GTIN: 08720295000180, proponowana CZN wynosi [REDACTED]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. [REDACTED]

### Problem zdrowotny

*Rak piersi/sutka* (ICD-10: C50) jest złośliwym nowotworem, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwija się miejscowo i może dawać przerzuty do węzłów chłonnych (najczęściej węzłów pachowych) i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości, mózgu). Obecność receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) lub HER2 wpływa na rozwój komórek nowotworowych. Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne (TNBC, ang. triple negative breast cancer). Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2. Dominującą podgrupą raka piersi jest choroba HR-dodatnia i HER2-ujemna.

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi należą: płeć, wiek, mutacja genów BRCA1 i BRCA2, rodzinne występowanie raka piersi, wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub doustnych środków antykoncepcyjnych, nadwaga, otyłość, łagodne choroby rozrostowe piersi oraz ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego.

Jak wynika z danych NFZ w latach 2014-2021 odnotowano 178 294, 187 522, 194 552, 200 971, 206 931, 216 372, 209 249 oraz 214 712 pacjentów  $\geq 18$  r.ż. z rakiem piersi (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C50, natomiast w ramach PL B.9 w latach 2017-2021 leczono odpowiednio: 6 883, 7 341, 8 077, 10 216 oraz 12 021 pacjentów.

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki

pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu (II i kolejnych linii leczenia w przerzutowym HER2-dodatnim raku piersi) za komparator dla tukatynibu (TUK) uznał: lapatynib + kapecytabina (LAP + KAP); trastuzumab emtanzyny (T-DM1); chemioterapię (np. kapecytabina, winorelbina, paklitaksel, karboplatyna).

Mając na względzie wytyczne kliniczne, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wybór komparatora uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

*Tukatynib* (TUK) jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej HER2. Hamuje wzrost guzów zależnych od HER2, a skojarzenie tukatynibu i trastuzumabu wykazało wysoką aktywność przeciwnowotworową w warunkach *in vitro* i *in vivo* w porównaniu do każdego produktu leczniczego osobno.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Tukysa (tukatynib; TUK) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i kapecytabiną (KAP) 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 zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ponieważ zgodnie z zapisami proponowanego PL 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).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- HER2CLIMB (Murthy 2020, Lin 2020, Mueller 2021, Curigliano 2021, dane udostępnione przez wnioskodawcy) - międzynarodowe (15 krajów), wieloośrodkowe (155 ośrodków) badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tukatynib (TUK) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i kapecytabiną (KAP) w porównaniu ze schematem placebo (PLC), trastuzumab i kapecytabina w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem oraz trastuzumabem emtanzyną. Liczba pacjentów ogółem N=612 (w tym w grupie TUK + KAP + TRA n=410, w grupie PLC + TRA + KAP n=202). Okres obserwacji: mediana okresu obs. 14 miesięcy (publikacje Murthy 2020, Lin 2020, dane udostępnione przez wnioskodawcę; pierwszorzędowy punkt końcowy to PFS - ocena niezależnej komisji (BRIC), drugorzędowe punkty: OS BICR, ORR BICR,

jakość życia bezpieczeństwo); mediana okresu obs. 29,6 miesięcy (zezwolono na cross-over) (Curigliano 2021, końcowe wyniki analizy przeżycia - OS i PFS ocena badacza (analiza post-hoc), aktualizacja wyników bezpieczeństwa). W przypadku Curigliano 2021 wyniki w ramieniu komparatora oraz analizy porównawczej zostały uzupełnione przez Agencję.

Dodatkowo uwzględniono wyniki przedstawione w publikacji Lin 2020, w której analizowano podgrupę chorych z przerzutami do mózgu (48% pacjentów TUK+TRA+KAP vs 46% PLC+TRA+KAP) oraz dane z publikacji Mueller 2021 dotyczące oceny jakości życia. W zakresie wybranych punktów końcowych wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 3 przeglądy systematyczne, publikacje: DeBusk 2021 (włączono 149 publikacji (44 badania)), Simmons 2022 (przeszukanie literatury łącznie 1348 rekordów), Zhang 2021 (34 publikacje spełniały kryteria włączenia).

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań randomizowanych zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. W badaniu HER2CLIMB ryzyko błędu systematycznego w każdej z domen określił jako niskie, [REDACTED]

[REDACTED]

Opracowania wtórne oceniono w skali AMSTAR 2, zgodnie z którą jakość przeglądów DeBusk 2021, Zhang 2021 oceniono jako niską (jedna negatywna ocena w domenie krytycznej), a Simmons 2022 na bardzo niską (negatywna ocena w więcej niż jednej krytycznej domenie).

Szczegółowy opis wszystkich badań, przeglądów i publikacji włączonych przez wnioskodawcę do analizy znajduje się w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL).

#### *Skuteczność*

##### TUK + KAP + TRA vs PLC + KAP + TRA (HER2CLIMB)

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść TUK + KAP + TRA uzyskano dla punktu końcowego:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), mediana PFS wynosiła:
  - w populacji obejmującej pierwszych 480 chorych zrandomizowanych do badania (tylko dla PFS):

- TUK + KAP + TRA 7,8 (95% CI: 7,5; 9,6) vs PLC + KAP + TRA 5,6 (95% CI: 4,2; 7,1); HR=0,54 (95% CI: 0,42; 0,71), p< 0,001. (Murthy 2020, Lin 2020, Mueller 2021);
- w populacji ogólnej (wszyscy pacjenci włączeni do badania 612 chorych):
  - TUK + KAP + TRA 8,1 (95% CI: 7,6; 9,6) vs PLC + KAP + TRA 5,5 (95% CI: 4,3; 6,9); HR=0,54 (0,42; 0,68); p nie raportowano. Oszacowany wskaźnik 12-mies. PFS BICR wyniósł 33,1% w grupie badanej oraz 12,3% w grupie kontrolnej. (Murthy 2020,);
  - TUK + KAP + TRA 7,6 (95% CI: 6,9; 8,3) vs PLC + KAP + TRA 4,9 (95% CI: 4,1; 5,6); HR=0,57 (0,47; 0,70), p< 0,00001; (Curigliano 2021);
- przeżycie całkowite (OS), mediana OS wynosiła:
  - TUK + KAP + TRA 21,9 (95% CI: 18,3; 31,0) vs PLC + KAP + TRA 17,4 (95% CI: 13,6; 19,9); HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88), p= 0,005. Oszacowany wskaźnik 24-mies OS wyniósł 44,9% w grupie badanej oraz 26,6% w grupie kontrolnej. (Murthy 2020,);
  - TUK + KAP + TRA 24,7 (95% CI: 21,6; 28,9) vs PLC + KAP + TRA 19,2 (95% CI: 16,4; 21,4); HR=0,73 (95% CI: 0,59; 0,90), p=0,004; (Curigliano 2021);
- odpowiedź na leczenie (%pacjentów):
  - ORR BICR - TUK + KAP + TRA 40,6% (138/340 pacjentów) vs PLC + KAP + TRA 22,8% (39/171); OR=2,31 (95% CI: 1,52; 3,51); RD=0,18 (95% CI 0,10; 0,26); NNT=6 (95% CI: 4; 10);
  - odpowiedź częściowa (PR) - TUK + KAP + TRA 39,7% (135/340) vs PLC + KAP + TRA 21,6% (37/171); OR=2,38 (95% CI: 1,56; 3,64); RD=0,18 (95% CI 0,10; 0,26); NNT=6 (95% CI: 4; 10);
  - progresja choroby (PD) - TUK + KAP + TRA 7,9% (27/340) vs PLC + KAP + TRA 14% (24/171); OR=0,53 (95% CI: 0,29; 0,95); RD=-0,06 (95% CI: -0,12; -0,002); NNT=16 (95% CI: 5; 500);
- jakość życia (wg kwestionariusza EQ-5D-5L VAS) w populacji z przerzutami do mózgu w momencie rozpoczęcia badania, mediana czasu do pogorszenia [mies.]:
  - TUK + KAP + TRA n/o (95% CI: n/o, n/o) vs PLC + KAP + TRA 5,5 (95% CI: 4,2; n/o); HR=0,51 (95% CI: 0,28; 0,93);

Wyniki IS na korzyść komparatora PLC+TRA+KAP uzyskano dla punktu końcowego:

- odpowiedź na leczenie (%pacjentów) w zakresie:
  - stabilizacja choroby (SD) - TUK + KAP + TRA 45,5% (155/340) vs PLC + KAP + TRA 58,5% (100/171); OR=0,59 (95% CI: 0,41; 0,86); RD=-0,13 (95% CI: -0,22; -0,04); NNT=8 (95% CI: 5; 25).

Nie odnotowano wyników IS między grupą leczoną TUK+TRA+KAP vs PLC + TRA + KAP w przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie, jakości życia mierzonej z zastosowaniem kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz EQ-5D-5L VAS (populacja ogólna/całkowita).

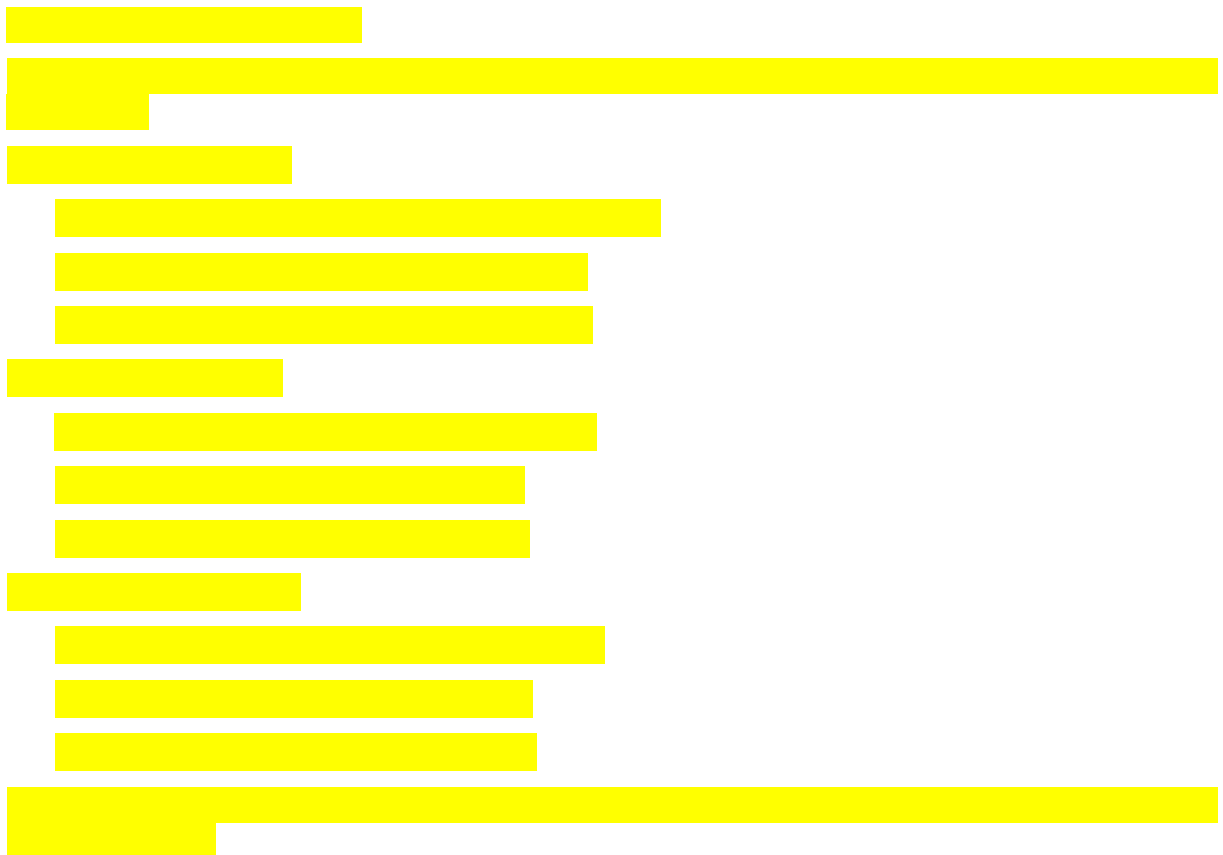
#### Dodatkowe wyniki dla subpopulacji chorych z przerzutami do mózgu (HER2CLIMB)

Wyniki IS na korzyść TUK + KAP + TRA dla mediany okresu obserwacji równej 14 mies. uzyskano dla punktu końcowego:

- czas do progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (CNS-PFS; w ocenie badacza), mediana [mies.] w podgrupie pacjentów z:
  - przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania TUK+TRA+KAP 9,9 mies. (95% CI: 8,0; 13,9) vs PLC+TRA+KAP 4,2 (95% CI: 3,6; 5,7); HR=0,32 (95% CI: 0,22; 0,48), p<0,0001;

- aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania TUK+TRA+KAP 9,5 mies. (95% CI: 7,5; 11,1) vs PLC+TRA+KAP 4,1 (95% CI: 2,9; 5,6); HR=0,36 (95% CI: 0,22; 0,57), p<0,0001;
- stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania TUK+TRA+KAP 13,9 mies. (95% CI: 9,7; 32,2) vs PLC+TRA+KAP 5,6 (95% CI: 3,0; 9,5); HR=0,31 (95% CI: 0,14; 0,67), p=0,002;
- OS mediana [mies.] w podgrupie pacjentów z:
  - przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania TUK+TRA+KAP 18,1 mies. (95% CI: 15,5; n/o) vs PLC+TRA+KAP 12 (95% CI: 11,2; 15,2); HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85), p=0,005;
  - aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania TUK+TRA+KAP 20,7 mies. (95% CI: 15,1; n/o) vs PLC+TRA+KAP 11,6 (95% CI: 10,5; 13,8); HR=0,49 (95% CI: 0,30; 0,80), p=0,004.
- obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (ORR-IC) (%pacjentów) w podgrupie pacjentów z:
  - aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania TUK+TRA+KAP 47,3% (26/55) vs PLC+TRA+KAP 20% (4/20); OR=3,59 (95%CI: 1,06; 12,11);
- czas do progresji wtórnej. U chorych, u których wystąpiła progresja choroby wewnątrzczaszkowej i zastosowano terapię miejscową, a następnie kontynuowano przydzielone leczenie, mediana [mies.] od czasu od randomizacji do wystąpienia wtórnej progresji lub zgonu TUK+TRA+KAP 15,9 mies. vs PLC+TRA+KAP 9,7 mies.; HR= 0,29 (95% CI: 0,11; 0,77).

Nie odnotowano wyników IS między grupą leczoną TUK+TRA+KAP, a grupą PLC + TRA+KAP w przypadku populacji nieleczonej, z aktywnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania dla CNS-PFS i OS oraz dla populacji ze stabilnymi przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania dla CNS-PFS.



**Bezpieczeństwo**

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

Wyniki IS uzyskano dla punktu końcowego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE):

- ogółem – TUK + KAP + TRA 99,3% vs PLC + KAP + TRA 97% (OR=4,20 (95%CI: 1,04; 16,97);

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (AE) ( $\geq 20\%$  pacjentów w ramieniu TUK) to: biegunka, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, nudności, zmęczenie, wymioty, obniżenie apetytu, zapalenie jamy ustnej, ból głowy, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT oraz anemia.

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

Nie odnotowano wyników IS między grupą leczoną TUK+TRA+KAP a grupą PLC + TRA+KAP w zakresie: zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, TEAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

##### Przeglądy systematyczne

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). W przypadku DeBusk 2021 w analizie SUCRA dla modeli efektów stałych dotyczących PFS i OS najwyżej oceniono schemat TUK+TRA+KAP, a następnie w zakresie PFS znalazły się T-DM1 oraz kombinacja NER+KAP, a w OS PER+TRA+KAP oraz monoterapię T-DM1. W Zhang 2021 w przypadku terapii co najmniej drugiej linii, zarówno w rankingu prawdopodobieństwa, jak i w wynikach SUCRA, Terapia skojarzona TUK+TRA+KAP osiągnęła najlepsze wyniki w SUCRA pod względem ORR i drugie miejsce pod względem PFS i OS. T-DM1 zajął pierwsze miejsce pod względem PFS i OS, a drugie pod względem ORR.

##### *Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z ChPL Tukysa działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to:

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienie z nosa;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów;
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT lub zwiększenie stężenia bilirubiny, przyrost masy ciała.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tukusa na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA).*

Szczegółowe informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

##### *Ograniczenia*

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii tukatynibem z TRA +KAP z aktywnymi komparatorami, w tym T-DM1 czy LAP + KAP. Brak jest również badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie



klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną dla porównania TUK vs chemioterapia w analizowanej populacji.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii tukatynibu (produkt leczniczy: Tukusa) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem (TUK+KAP+TRA) w terapii raka piersi w ramach PL B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)” została przeprowadzona z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA). Dodatkowo w AKL wnioskodawcy znajduje się także analiza konsekwencji kosztów (ang. cost-consequence analysis, CCA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: trastuzumabem emtanzyny (T-DM1), lapatynibem z kapecytabiną (LAP+KAP), chemioterapią: winorelbiną (WIN) oraz kapecytabiną (KAP);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta). Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone do perspektywy NFZ dlatego nie ujęto ich poniżej;
- horyzont czasowy: dożywotni (20 lat);
- uwzględnione koszty: leków, podania leków, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych i leczenia paliatywnego;

- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TUK+TRA+KAP w miejsce komparatorów jest [REDAKTOWANE]. Dla porównania TUK+TRA+KAP z:

- T-DM1 oszacowany/a:

[REDAKTOWANE]

- LAP+KAP oszacowany/a:

[REDAKTOWANE]

- KAP oszacowany/a:

[REDAKTOWANE]

- WIN oszacowany/a:

[REDAKTOWANE]

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił:

- jednokierunkową analizę wrażliwości [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- analizę wielokierunkową - testowano parametry [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE].

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest zastosowanie analizy użyteczności kosztów (CUA) dla porównania TUK+TRA+KAP vs T-DM1 (brak IS w zakresie efektywności klinicznej). 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, a także niepewność modelowania efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

### Obliczenia własne Agencji

Ze względu na to, że

uznano za uzasadnione przedstawienie analizy minimalizacji kosztów.

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

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W ramach analizy CUR nie wskazano technologii o najkorzystniejszym wyniku. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana cena zbytu netto, przy której koszt stosowania Tukysa 150 mg nie jest wyższy niż koszt komparatora wynosi: dla

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tukysa (tukatynib; TUK) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną (KAP) i trastuzumabem (TRA) w leczeniu HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) są zbliżone, w związku z tym poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla perspektywy NFZ.
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – [redacted]

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w której testowano zmienność parametrów dotyczących [redacted]. Z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych [redacted]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy to niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej (mnogość założeń przyjętych do oszacowań, możliwość stosowania TUK w kilku liniach leczenia). Należy dodać, że nie zidentyfikowano alternatywnych danych, podważających wiarygodność przeprowadzonych oszacowań wnioskodawcy w tym zakresie.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

### **Uwagi do programu lekowego**

Ekspert kliniczny, zgłosił uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji, monitorowania leczenia oraz kryteriów wyłączenia, które szczegółowo zostały omówione w AWA.

Ponadto Rada Przejrzystości w stanowisku nr 37/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Tukysa (tukatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” zgłosiła uwagi do zapisów programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji i monitorowania.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy pozwoliłoby na uwolnienie środków w wysokości

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2021);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023).

We wszystkich tych dokumentach odniesiono się do kwestii stosowania tukatnibu w leczeniu HER2+ raka piersi. Wskazuje się w nich, że:

- tukatynib + trastuzumab + kapecytabina może być zastosowany w leczeniu drugiego rzutu u wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu (ESMO 2021);
- tukatynib-kapecytabina-trastuzumab, trastuzumab derukstekan oraz T-DM1 są wymienione jako najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu (ESMO 2021);
- tukatynib + trastuzumab + kapecytabina jest preferowaną terapią w trzeciej linii (NCCN 2023);

- tukatynib + trastuzumab + kapecytabina może być również stosowany jako opcja dla terapii drugiej linii (NCCN 2023);
- koniugat trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) jest najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ (PTOK 2020);
- skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną lub trastuzumabem, trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem lub trastuzumab derukstekan mogą być rozważone w dalszych liniach leczenia (PTOK 2020).

#### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Tukysa w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: w tym 3 pozytywne [Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA 2021; Niemcy); Scottish Medicines Consortium (SMC 2021; Szkocja); Haute Autorité de Santé (HAS 2022; Francja)], 3 warunkowo pozytywne [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022, Kanada), National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021, Wielka Brytania); Zorginstituut Nederland (ZN 2021; Holandia)], oraz 1 negatywną [Australian Government (PBAC 2021; Australia)].

W rekomendacjach pozytywnych podkreślano na korzyści klinicznych płynących z zastosowania tukatynibu w analizowanej populacji. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo również odwoływano się do aspektów klinicznych, jednocześnie podkreślając wysoki koszt ocenianego leku. W przypadku NICE warunkiem finansowania jest wykazanie efektywności kosztowej z uwzględnieniem ceny leku zgodnie z zawartą umową handlową, w ZN wskazano na konieczność obniżenia ceny leku o co najmniej 65%, natomiast w CATDH zalecano niższą cenę leku oraz konieczności spełnienia przez chorych ściśle określonych kryteriów włączenia do leczenia.

W rekomendacji negatywnej wskazywano na skuteczność tukatynibu w leczeniu analizowanej populacji, jednak zaproponowaną cenę i wynikający z niej ICER uznano za nieakceptowalnie wysokie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tukysa

#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 6.12.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1705.2022.AJA; PLR.4500.1706.2022.AJA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Tukysa (tukatynib), we wskazaniu: ) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 37/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Tukysa (tukatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

#### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Tukysa (tukatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
2. Raport nr OT.4231.70.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tukysa (tukatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)””, data ukończenia: 16 marzec 2023 r.