



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”,
w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność obniżenia kosztów leku co najmniej do poziomu zapewniającej efektywność kosztową jak również określenia maksymalnych wydatków płatnika publicznego.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- 1) *Kryterium kwalifikacji „tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną 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.” – powinny zostać jaśniej sformułowany w sposób bezpośrednio korespondujący z zapisami CHPL poprzez dodanie sformułowania „**co najmniej** 2 liniami anty-HER2”;*
- 2) *W związku z faktem, iż jest to terapia złożona sposób monitorowania (interwały czasowe) powinny zostać zunifikowane dla wszystkich składowych schematu.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Tukysa (tukatynib), tabletki powlekane, 50 mg i 150 mg w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi”.

Tukatynib jest 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*. Zgodnie z dokumentacją rejestracyjną 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. Zgodnie z wnioskiem proponowane jest stosowanie tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną 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.

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego, rozwijający się miejscowo oraz dający przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). 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%. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy jednak po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest porównywalne z rakami HER2-.

Dowody naukowe

Dane kliniczne pochodzące z podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania HER2CLIMB, w którym w populacji pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem oraz trastuzumabem emtanzyną otrzymujących trastuzumab (TRA) i kapecytabinę (KAP) stosowano tukatynib (TUK) lub placebo (PLC) (publikacja Murthy 2020, data odcięcia danych: 4.09.2019 r., mediana okresu obserwacji: 14 miesięcy). Dodatkowe dane pochodzą z dłuższego okresu obserwacji (publikacja Curigliano 2021, analiza post-hoc, data odcięcia danych: 8.02.2021 r., mediana okresu obserwacji 29,6 miesięcy). Przerzuty do mózgu stwierdzano w podobnym odsetku pacjentów w obu grupach (48% w grupie TUK+TRA+KAP oraz 46% w grupie PLC+TRA+KAP). Analiza jakości życia pacjentów i efektywności leczenia TUK w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu pochodzą z odpowiednio z publikacji Mueller 2021 oraz Lin 2020.

Wyniki badań wykazały, że stosowanie TUK (+ KAP + TRA) w porównaniu z PLC (+ KAP + TRA) wiąże się z redukcją ryzyka progresji lub zgonu o ok. 46% (HR=0,54

(95% CI, 0,42; 0,71)); redukcją ryzyka zgonu o ok. 34% (HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)); 2,3 krotnie większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=2,31 (95%CI: 1,52; 3,51)). Mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca w grupie badanej oraz 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana OS wyniosła odpowiednio 21,9 miesiąca w grupie TUK + KAP + TRA i 17,4 miesiąca w PLC + KAP + TRA. Oszacowany wskaźnik 24-mies OS wyniósł 44,9% w grupie badanej oraz 26,6% w grupie kontrolnej. Wyniki końcowej analizy przeżycia (Curigliano 2021) pozostają zgodne z wynikami analizy pierwotnej. Brak istotnie statystycznych różnic między grupami obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia pogorszenia jakości życia ocenianej z wykorzystaniem skali EQ-5D-VAS. Istotną statystycznie różnicę w jakości życia na korzyść ocenianej interwencji raportowano w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu. Dodatkowa analiza w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu wykazała przewagę tukatynibu w porównaniu z placebo w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w OUN, przeżycia całkowitego oraz obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej. Przeprowadzona analiza sieciowa porównująca skuteczność TUK + KAP + TRA w porównaniu z, lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (LAP + KAP), winorelbiną (WIN) i kapacytabiną (KAP) w ocenianej populacji wykazała istotną statystycznie przewagę ocenianej technologii nad komparatorami pod względem wpływu na PFS, OS i ORR. Brak IS różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych wykazano w porównaniu z trastuzumabem emtanzyną (T-DM1).

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że zastosowanie tukatynibu w miejsce placebo skutkowało wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) zarówno ogółem jak i zdarzeń prowadzących do modyfikacji dawkowania. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu między innymi do zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia oraz ciężkich TEAE ogółem. 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 oraz anemia.

W aktualnych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia HER2+ raka piersi NCCN 2023, ESMO 2021 oraz PTOK 2020 odniesiono się do kwestii stosowania tukatynibu. W rekomendacjach ESMO 2021 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. 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 (PTOK 2020) 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.

Problem ekonomiczny

Przeprowadzona analiza ekonomiczna (analiza użyteczności kosztów, dożywotni, 20 letni horyzont czasowy) wykazała, że stosowanie TUK+TRA+KAP w porównaniu z T-DM1, LAP+KAP, KAP lub WIN jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla wszystkich porównań, niezależnie od zastosowania RSS, znacznie przekracza ustawowy próg. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia TUK+ TRA + KAP jest terapią droższą i skuteczniejszą od komparatorów i równocześnie jest nieefektywna kosztowo dla wszystkich porównań.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wiązać się ze bardzo wysokimi obciążeniami dla płatnika publicznego. Analiza wrażliwości wskazuje na możliwość znaczącego wzrostu obciążeń w zależności od dynamiki przejmowania rynku przez tukatynib. Należy zauważyć, że oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są znacznym ryzykiem niepewności.

Zidentyfikowano 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).

Główne argumenty decyzji

Tukatynib jest lekiem o znaczącej aktywności w analizowanej populacji z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Schematy z tukatynibem są rekomendowane w najnowszych wytycznych klinicznych, zarówno w polskich jak i zagranicznych. Rekomendacje refundacyjne są w większości pozytywne. Zwraca uwagę brak efektywności kosztowej jak i bardzo wysokie obciążenia budżetu płatnika.

Podsumowując Rada uznaje finansowanie technologii za zasadne pod warunkiem bardzo znaczącej redukcji ceny, co najmniej do poziomu zapewniającej efektywność kosztową jak również określenia maksymalnych wydatków płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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 16.03.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów/eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.