



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Enhertu (trastuzumab derukstekan)
w ramach programu lekowego B.9.FM
„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.28.2024

Data ukończenia: 11.07.2024

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o) 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o).

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

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EC	Rak endometrium
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR+/-	Rak hormonozależny / niehormonozależny
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)

LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
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. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
T-DXd	Trastuzumab derukstekanu
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
TTD	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>Time-to-Treatment Discontinuation</i>)
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. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (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 i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane/ stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38

4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Źródła.....	75
14.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.03.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2306.2023.18.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Enhertu, trastuzumab deruxtecan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1, fiolka, GTIN: 04260161043629

Wnioskowane wskazanie:

Program lekowy B.9.FM „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:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

–

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Germany

Wnioskodawca

AstraZeneca AB

S151 85, Södertälje

Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.03.2024 r., znak PLR.4500.2306.2023.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 27.03.2024 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 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enhertu, trastuzumab deruxtecan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1, fiolka, GTIN: 04260161043629

w ramach programu lekowego: B.9.FM "Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)". Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.05.2024 r., znak OT.423.1.28.2024.3.MC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.06.2024 r. pismem znak PLR.4500.2306.2023.23.PBA z dnia 17.06.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Analiza ekonomiczna dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Uzupełnienie danych klinicznych, dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], Kraków maj-czerwiec 2024.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1, fiolka, GTIN: 04260161043629
Kod ATC	L01FD04 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory HER2 (receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2)
Substancja czynna	Trastuzumab derukstekan
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy Enhertu, trastuzumab derukstekan, jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Przeciwciało jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu, inhibitora topoizomerazy I (DXd), związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Koniugat przeciwciała z lekiem jest stabilny w osoczu. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleks trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i wewnątrzkomórkowemu rozszczepieniu łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają wzmożonej aktywności w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu, DXd po przejściu przez błonę, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. DXd, pochodna eksatekanu, jest około 10 razy silniejsza niż SN-38 - aktywny metabolit irynotekanu.</p> <p>Badania in vitro wskazują, że ta część trastuzumabu derukstekanu, którą stanowi przeciwciało, i która ma taką samą sekwencję aminokwasów jak trastuzumab, również wiąże się z receptorem FcγRIIIa i dopełniaczem C1q. Przeciwciało pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2. Ponadto przeciwciało hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Rak piersi z niską ekspresją HER2</p> <p>Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię we wskazanym przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[Redacted content]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>8) [Redacted text]</p>

Źródło: ChPL Enhertu, Wnioskowany PL: B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C54)”

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 stycznia 2021 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 października 2023 r. EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> HER2-dodatni rak piersi: Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Rak piersi z niską ekspresją HER2 Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją aktywującą w genie HER2 (ERBB2), którzy wymagają ogólnoustrojowego leczenia po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez immunoterapii. Rak żołądka Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2- dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (gastroesophageal junction, GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 rozporządzenia (WE) nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Enhertu

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Enhertu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Aktualna ocena obejmuje rozszerzenie obecnie refundowanego zakresu terapii leczenia raka piersi o chorych z niską ekspresją receptora HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+ wraz z ISH-) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych.

W Agencji wcześniej oceniono lek Enhertu we wskazaniu HER2-dodatni raki piersi, nieoperacyjny lub przerzutowy, monoterapia dorosłych pacjentów, którzy otrzymali dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2 w ramach Analizy Weryfikacyjnej OT.4231.52.2022 oraz w ramach ustawy o wysokiej innowacyjności 7/2022 (opublikowany dnia 25 lutego 2022 roku).

Szczegóły Opinii Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie, Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 137/2022 z dnia 27 grudnia 2022 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” na zaproponowanych warunkach finansowych. Uzasadnienie rekomendacji Wyniki bezpośredniego porównania trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) z trastuzumabem emtanzyny (T-DM1) pochodzące z badania DESTINY-Breast03 (badanie typu superiority) wskazują, że T-DXd wykazywał się istotnie statystycznie ($p < 0,001$) lepszym działaniem niż TDM1 w zakresie

	<p>redukcji ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji (HR=0,28 (95%CI: 0,22; 0,37); p<0,001) we wszystkich analizowanych podgrupach, m.in. podgrupach chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania; redukcji ryzyka progresji lub zgonu w ocenie badaczy (HR=0,27 (95%CI: 0,20; 0,35); p<0,001) w grupie trastuzumabu derukstekanu względem grupy kontrolnej, szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (wykazano jej ok. 6,8-krotne zwiększenie względem komparatora (T-DM1) (OR=6,8 (95%CI: 4,61; 10,04), p<0,001), uzyskania kontroli choroby, wykazano jej 8,4-krotne zwiększenie względem komparatora T-DM1 (OR=8,46 (95%CI: 4,10; 17,44); osiągnięcia stabilizacji choroby w grupie T-DM1 w porównaniu z T-DXd (OR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,41) w grupie badanej względem grupy kontrolnej.</p> <p>Jednocześnie zgodnie z danymi przedstawionymi w najnowszej publikacji dotyczącej wyników badania DESTINY-Breast03 (Hurwitz 2022, data odcięcia 25.07.2022 r.), wyniki analizy przeżycia wskazują na osiągnięcie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię T-DXd (wartość p=0,0037).</p> <p>Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia TEAE, czyli zdarzenia niepożądanego zaistniałego w czasie leczenia (ang. treatment emergent adverse event) ogółem – 99,6% vs 95,4% (OR=12,34 (95%CI: 1,59; 95,59), NNH= 25 (95% CI: 14; 50)), TEAE związanych z zastosowanym leczeniem – 98,1% vs 86,6% (OR=7,81 (95% CI: 3,01; 20,26), NNH=9 (95%CI: 6; 14)). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu należały: nudności (72,8% pacjentów), zmęczenie (44,7%), wymioty (44,0%) oraz łysienie (36,2%). Częstość ich występowania była mniejsza w grupie trastuzumabu emtanzyny, odpowiednio 27,6%, 29,5% i 5,7%, 2,3%. Szansa ich wystąpienia była IS wyższa w grupie T-DXd w porównaniu z grupą T-DM1. Porównanie bezpośrednie T-DXd względem T-DM1 wykazało istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących T-DXd w porównaniu do grupy TDM1 (OR=6,01 (95%CI: 2,28; 15,87)). Przerwanie leczenia w ramach badania z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji (21 chorych (8,2%) w grupie T-DXd vs 3 chorych (1,1%) w grupie T-DM1, OR= 7,65 (95%CI: 2,25; 25,99)).</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni), co wiąże się z niepewnością oszacowań.</p> <p>Objęcie refundacją produktu Enhertu w ramach programu lekowego B.9, spowoduje [Redacted] wydatków płatnika publicznego o [Redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji. Należy także podkreślić ograniczenia analizy w zakresie oszacowania populacji docelowej i udziałów w rynku. Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych byłoby uzasadnione pod warunkiem [Redacted] wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii w programie lekowym B.9 stosowanych w przerzutowym, HER-2 dodatnim, raku piersi. Ponadto, zasadne wydaje się wprowadzenie [Redacted]</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiołka, kod GTIN: 04260161043629, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zastosowania mechanizmu RSS obniżającego koszty wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii w programie lekowym B.9 stosowanych w przerzutowym, HER-2 dodatnim, raku piersi.</p> <p>Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> jeżeli cena Enhertu zostanie odpowiednio obniżona i lek będzie refundowany to program lekowy B.9 musi ulec adekwatnej zmianie. <p>Główne argumenty decyzji:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Wykazana przewaga kliniczna zastosowania trastuzumabu derukstekan w stosunku do trastuzumabu z emtanzyną - refundowanego w Polsce komparatora Doniesienia konferencyjne sugerują, iż być może ma on przewagę kliniczną również nad lapatynibem z kapecytabiną, refundowaną w Polsce od II linii. Brak efektywności kosztowej przy proponowanej cenie leku
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady (...): w trzeciej kolejności (kategoria B) (...):</p> <p>3. Enhertu (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu: HER2-dodatni raki piersi, nieoperacyjny lub przerzutowy, monoterapia dorosłych pacjentów, którzy otrzymali dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami::</p> <ul style="list-style-type: none"> Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. Istotność najważniejszego punktu końcowego. Jakość dostępnych dowodów naukowych. <p>Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych. Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r.</p> <p>Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1082.2 Trastuzumab derukstekan

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie terapii do istniejącego programu lekowego B.9.FM

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii T-DXd, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

3.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

Definicja

ICD-10: C50 – nowotwór złośliwy piersi

Rak piersi (sutka) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwija się miejscowo w piersi oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet.

[Szczeklik 2021, strona KRN]

Zespół najwyższej predyspozycji wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, co odpowiada ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56–84%.

[PTOK 2020]

Rokowanie

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich (np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci chorej. Jeśli chora żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

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%.

[Szczeklik 2021]

W zależności od typu zaawansowanego raka piersi, mediana czasu przeżycia od momentu rozsiewu wynosi od 1 do 4 lat. W przypadku raka:

- hormonozależnego (HER2-ujemny/ER/PgR-dodatni) - u pacjentów zwykle przez kilka lat udaje się utrzymać dobrą kontrolę choroby nowotworowej przy użyciu hormonoterapii;
- HER2-dodatniego (bez względu na ekspresję ER/PgR) - od czasu wprowadzenia nowoczesnych metod terapii anti-HER2 rokowanie znacznie się poprawiło, a mediana czasu przeżycia sięga 4 lat;
- potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-ujemny/ ER-ujemny/gR-ujemny) - rokowanie pacjentów jest najgorsze, a mediana czasu przeżycia wynosi około 1 roku.

Obecność mutacji *BRCA* ma wpływ na przeżycie pacjentów z rakiem piersi. W badaniu przeprowadzonym w Polsce, wskaźnik 10-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 65,9% dla nosicieli mutacji *BRCA1* i 81,1% dla osób niebędących nosicielami mutacji.

[OT.423.1.11.2023]

Klasyfikacja

Tradycyjnie rozróżnia się raki piersi HER2-dodatnie i HER2-ujemne przy zastosowaniu dwóch metod:

- oceny ekspresji HER2 za pomocą testów immunohistochemicznych (IHC);
- amplifikacji genu HER2 za pomocą hybrydyzacji in situ (ISH), w tym fluorescencyjnej (FISH).

Guzy z wynikiem IHC 0, 1+ oraz z wynikiem IHC 2+/ISH – uznawane są za nowotwory HER2-ujemne, podczas gdy guzy z wynikiem +3 w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 (wynikiem ISH +) są uznawane za guzy HER2-dodatnie.

Badania wykazały, że na błonie komórkowej raków piersi z oceną IHC 1+ i 2+ występuje od 100 000 do 500 000 cząsteczek receptora HER2, w porównaniu z ponad dwoma milionami na błonie komórkowej raków z punktacją IHC 3+. Chociaż obecnie klasyfikowane są jako HER2-ujemne, te raki piersi wykazujące wynik IHC 1+ lub 2+ dla ekspresji HER2 i pozbawione amplifikacji HER2 (FISH-ujemne) nadal wykazują ekspresję HER2, aczkolwiek na znacznie niższym poziomie. Obecnie nie ma formalnych definicji raków piersi o niskiej ekspresji HER2.

[APD Wnioskodawcy]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba unikalnych osób, dla których refundowana była chemioterapia i sacytuzumab gowitekanu w raku piersi (dane NFZ)

substancja	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Kapecytabina	1895	2031	2523	2918	3034	3000	3216	3414
Gemcytabina	701	661	706	664	627	559	599	643
Paklitaksel	6627	7134	7898	8491	7988	7923	8656	9347
Winorelbina	776	621	607	478	380	312	285	247
Sacytuzumab gowitekanu	-	-	-	-	-	-	47	317

Zgodnie z zapisem programu lekowego stosowanie trastuzumabu derukstekanu jest możliwe jedynie u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po uprzednim, nieskutecznym leczeniu systemowym. Powyżej przedstawione dane z NFZ reprezentują liczebność pacjentów, u których stosowano co najmniej jedno leczenie systemowe, a dla sacytuzumabu gowitekanu populację, w której stwierdzono niepowodzenie leczenia systemowego oraz raka potrójnie ujemnego. Do tej pory w sytuacji refundacyjnej nie wyróżniano populacji o niskiej ekspresji HER2 zatem na podstawie danych NFZ nie jest możliwe oszacowanie liczebności populacji wnioskowanej.

Wystąpiono o opinię dotyczącą liczebności populacji wnioskowanej do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.4. Rekomendowane/ stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>;
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>;
- <https://www.tripdatabase.com>;
- <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- <http://www.thoracic.org/statements/>;
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>;

- http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1;
- <https://www.albertahealthservices.ca/>
- <https://www.annalsofoncology.org/>
- <https://www.esmo.org/>
- <https://link.springer.com/>
- <https://www.nccn.org/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 18.06.2024 r. Przedstawienie wytycznych klinicznych ograniczono do najnowszych wytycznych klinicznych polskich, europejskich oraz międzynarodowych.

W ramach wytycznych klinicznych, w większości przypadków, nie rozróżnia się populacji HER2 low od HER2-, dlatego większość opisana jest dla HER2-. W populacji HER2- HR+, u których wystąpiła oporność na terapię endokrynną (lub istnieją przeciwwskazania) standard leczenia stanowi sekwencyjna ogólnoustrojowa chemioterapia jednolekowa. Wśród substancji nie wyróżnia się wyższości jednej nad innymi – najczęściej stosowane schematy obejmują antracykliny, kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbiny, erybulinę, paklitaksel oraz docetaksel. W szczególnych ciężkich przypadkach zaleca się stosowanie chemioterapii skojarzonych. W kolejnych liniach leczenia zaleca się również stosowanie sacytuzumabu gowitekanu. Wytyczne AGO 2023, NCCN 2023, ESMO 2023 oraz JBCS 2023 rekomendują stosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nawrotowym nieresekcyjnym rakiem piersi lub chorobą w IV stadium, z opornością na terapię endokrynną oraz niską ekspresją HER2. W przypadku raka HER2- oraz HR-

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Poniżej przedstawiono zalecane schematy leczenia raka HER2- i HR+/HR- <u>Rak piersi HER2-ujemny, HR i/lub PgR-dodatni</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W I linii leczenia zaawansowanego HR+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy - fulwestrant (I, B), inhibitory aromatazy (I, B) lub skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). 2. U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej hormonoterapii tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub inhibitory aromatazy (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). 3. U chorych z progresją w trakcie leczenia pooperacyjnego inhibitorami aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (I, B) lub u chorych z mutacją <i>PIK3CA</i> – alpelisib z fulwestrantem (I, B). 4. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy, tamoksifen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B). <p><u>Rak piersi HER2-ujemny, HR/PgR-ujemny lub HR/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U większości chorych otrzymujących chemioterapię preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, A). 2. Zastosowanie wielolekowej chemioterapii jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B). 3. U chorych z nawrotem po wcześniejszej pooperacyjnej chemioterapii zawierającej antracykliny lub taksany można rozważyć zastosowanie kapecytabiny, winorelbiny lub erybuliny (lek nierefundowany). Antracykliny lub taksany można zastosować ponownie, jeżeli od zakończenia ich podawania minęło co najmniej 12 miesięcy i (w przypadku antracyklin) nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (III, B). 4. W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną chemioterapię niskimi dawkami cyklofosfamid i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>5. U chorych na trójjemnego raka z ekspresją PD-L1 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować skojarzenie nab-paklitakselu i atezolizumabu (I, B).</p> <p>6. U chorych na potrójnie ujemnego raka lub raka na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B).</p> <p>7. U chorych na raka HER2- na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia można zastosować inhibitory PARP (I, B).</p> <p>Jako schematy jednolekowe w wytycznych wymieniono: doksorubicynę, epirubicynę, paklitaksel, docetaksel, kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbina, karboplatinę, cisplatinę, nab-paklitaksel, sacytuzumab gowitekan (w raku potrójnie ujemnym)</p> <p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <p>I - Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności</p> <p>II - Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością</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, opinie ekspertów</p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p>1 - Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p> <p>2A - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p> <p>2B - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p>
AGO 2023 (Niemcy)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi</p> <p>Rak piersi z przerzutami – uzasadnienie leczenia</p> <p>- monochemioterapia – korzystny indeks terapeutyczny (wskaźnik terapeutyczny ocenia ogólną skuteczność, toksyczność i wpływ na jakość życia), wskazana w sytuacji wolnego rozwoju choroby, niezagrażającej życiu progresji choroby, w przypadku niewrażliwości lub progresji podczas terapii endokrynej (LoE: 1b, GR: A, AGO ++);</p> <p>- polichemioterapia – niekorzystny indeks terapeutyczny, zalecana w celu uzyskania szybkiej remisji w sytuacji ciężkich objawów choroby, kryzysu trzewnego (ang. visceral crisis, wysokim obciążeniem przerzutami do narządów trzewnych, powodującymi dysfunkcje organów), brak udowodnionych korzyści w porównaniu do jednoskładnikowych terapii tymi samymi związkami, stosowanych sekwencyjnie (LoE: 1b, GR: A, AGO ++).</p> <p><u>Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny/HR-dodatni</u></p> <p>Chemioterapia po leczeniu antracyklinami (niezależnie od tego, czy antracykliny stosowano w leczeniu uzupełniającym, czy w leczeniu przerzutów pierwszego rzutu):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paklitaksel q1w (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); 2. Docetaksel q3w (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); 3. Kapecytabina (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); 4. Nab-paklitaksel (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); 5. Pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 6. Erybulina (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); 7. Winorelbina (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 8. Docetaksel + pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-). <p><u>Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny/HR-dodatni</u></p> <p>Chemioterapia po leczeniu wstępnym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trastuzumab derukstekan - u chorych z niską ekspresją HER2 (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); 2. Sacytuzumab gowitekan (LoE: 1b, GR: A, AGO: +); 3. Kapecytabina (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 4. Erybulina (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); 5. Winorelbina (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 6. Pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 7. Ponowna terapia taksanami (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 8. Ponowna terapia antracyklinami (LoE: 3b, GR: C, AGO: +); 9. Terapia metronomiczna np. cyklofosamid+metotreksat (LoE: 2b, GR: B, AGO: +)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rak potrójnie receptorowo ujemny (TNBC) z dodatnim PD-L1, niezależnie od mutacji <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i></u> I linia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolizumab+chemioterapia (gry CPS\geq10 jeżeli TFI \geq6 miesięcy) (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++) 2. Atezolizumab + nab-paclitaksel: w przypadku PD-L1 IC \geq1 (gdy TFI stosowane \geq12 mies.) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); 3. Atezolizumab + paklitaksel: w przypadku PD-L1 IC \geq 1 (LoE: 1ba, GR: B, AGO: -); 4. Pembrolizumab w monoterapii po chemioterapii w przypadku CPS \geq20 (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-). <p><u>Przerzutowy TNBC, niezależnie od statusu PD-L1 oraz mutacji <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> lub <i>PALB2</i></u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sacytuzumab gowitekan (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++) 2. Bewacyzumab w 1 linii w połączeniu z paklitakselem (LoE: 1b, GR: B, AGO: +), kapecytabiną (LoE: 1b, GR: B, AGO: +), nab-paklitakselem, (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-) 3. Karboplatyna (LoE: qb, GR: B, AGO: +/-) 4. Gemcytabina/cisplatyna (LoE: 1b, GR: A, AGO: +) 5. Nab paklitaksel/karboplatyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 6. Trastuzumab derukstekan – u pacjentów z niską ekspresją HER2 (LoE: 2b, GR: C, AGO: +/-) <p><u>Przerzutowy rak piersi z mutacją <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> lub <i>gPALB2</i></u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karboplatyna (vs. docetaksel) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); 2. Inhibitory PARP: w przerzutowym raku piersi HER2-ujemnym: <ul style="list-style-type: none"> - HER2-ujemny, germinalne <i>BRCA1/2</i>: olaparyb (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); talazoparyb (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); - <i>sBRCA1/2</i>: olaparyb (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-); - germinalne mutacje <i>PALB2</i> – olaparyb (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-) <p><u>Czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie – w przerzutowym raku piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia endokrynną – ekspresja receptorów estrogenowych/progesteronowych (LoE 1a, GR: A, AGO: ++), odpowiedź na wcześniejsze terapia (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++), mutacja receptora autokrynnego <i>ESR1</i> (LoE: B, GR: B, AGO: +); - alpelisyb – mutacja <i>PIK3CA</i> (LoE 2b, GR: A, AGO: ++); - trastuzumab derukstekan – HER2+ lub niska ekspresja HER2 (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); - chemioterapia – odpowiedź na wcześniejszą terapię (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); - terapia anty-HER2 – ekspresja <i>HER1</i> (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); - inhibitory punktów kontrolnych – obecność PD-L1 w raku potrójnie ujemnym (pierwotnym lub przerzutach) (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++); - inhibitory PARP – germinalne mutacje <i>BRCA</i> (LoE: 1a, GR: 4, AGO: ++); - leki działające na układ kostny – przerzuty do kości (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++) <p>Poziom dowodów (LoE, ang. <i>Oxford Levels of Evidence</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań RCT; 1b – dowody z badań RCT (z wąskim przedziałem ufności); 1c – wszystko lub nic; 2a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kohortowych; 2b – dowody z badań kohortowych (w tym z badań RCT niskiej jakości); 2c – dowody z badań (ang. „outcomes” reaserch); 3a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych; 3b – dowody z badań kliniczno-kontrolnych; 4 – dowody z serii przypadków (oraz badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych niskiej jakości); 5 – opinie ekspertów. <p>Stopnie rekomendacji w skali Oxford (GR):</p> <p>A – spójne badania na poziomie 1; 2 – spójne badania poziomu 2 lub 3 albo ekstrapolowane badania z poziomu 1;</p> <p>C – badania 4 poziomu albo ekstrapolowane badania z poziomu 2 lub 3;</p> <p>D – badania z poziomu 5 albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</p> <p>Stopnie rekomendacji w skali AGO:</p> <p>++ badanie lub interwencja terapeutyczna jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być zalecana bez ograniczeń i powinna być wykonywana;</p> <p>+ badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczone korzyści dla pacjentów i można je przeprowadzić;</p> <p>+/- badanie lub interwencja terapeutyczna nie przyniosły korzyści dla pacjentów i mogą być wykonywane tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie można podać ogólnego zalecenia;</p> <p>- badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i może nie zostać przeprowadzona;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	-- badanie lub interwencja terapeutyczna niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.
NCCN 2024 (USA)	<p><u>Leczenie systemowe nieresekcyjnego, nawrotowego lub z dalekimi przerzutami raka piersi estrogen negatywny i/lub progesteron pozytywny</u></p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <p>Inhibitor aromatazy + iCDK4/6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor aromatazy + rybocyklib (kategoria 1) • Inhibitor aromatazy + abemacyklib • Inhibitor aromatazy + palbocyklib <p>Fulwestrant + iCDK4/6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulwestrant + rybocyklib (kategoria 1) • Fulwestrant + abemacyklib (kategoria 1) • Fulwestrant + palbocyklib <p>Leczenie w drugiej i kolejnych liniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulwestrant + iCDK4/6 (abemacyklib, rybocyklib lub palbocyklib) jeśli nie stosowano wcześniej iCDK4/6 (kategoria 1) • Dla mutacji PIK3CA lub AKT1 lub zmian PTEN terapia celowana • Ewerolimusu + terapia endokrynną (eksamestan, fulwestrant, tamoksifen) <p>Inne zalecane terapie w pierwszej lub kolejnych liniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulwestrant • Fulwestrant + anastrozol, letrozol (kategoria 1) • Anastrozol lub letrozol • Tamoksifen • eksemestan <p>Zalecane w szczególnych przypadkach w kolejnych liniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Octan megestrolu • Estradiol • Abernacyklib • Terapie celowane <p>W przypadku kryzysu trzewiowego lub opornego na terapię endokrynną w drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzone HER2 IHC 1+ lub 2+/ISH- trastuzumab derukstekan (kategoria 1) • Pacjent niekwalifikujący się do leczenia trastuzumabem derukstekanu – sacytuzumab gowitekanu (kategoria 1) lub chemioterapia systemowa. <p><u>Leczenie systemowe nieresekcyjnego, nawrotowego lub z dalekimi przerzutami raka piersi potrójnie ujemnego</u></p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1>10 niezależnie od BRCA – pembrolizumab + chemioterapia (paklitaksel związany z albuminą, paklitaksel, gemcytabina i kapecytabina) (kategoria 1) • PD-L1 <10, bez mutacji BRCA1/2 – chemioterapia systemowa • PD-L1 <10 z mutacją BRCA1/2 – PARPi (kategoria 1) lub cisplatyna/karboplatyna (kategoria 1) <p><u>Leczenie drugiej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność mutacji BRCA1/2 – PARPi (kategoria 1) • Jakiegokolwiek mutacje/ekspresje – sacytuzumab gowitekanu (kategoria 1) lub chemioterapia systemowa) • Brak mutacji BRCA1/2 oraz HER2 IHC 1+ lub 2+/ISH- trastuzumab derukstekanu (kategoria 1) <p><u>Kategoria dowodów</u></p> <p>1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; 3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.</p>
ESMO 2023 (USA)	Niniejsze wytyczne stanowią tzw. „living guidelines” – stanowiące optymalizację procesu opracowywania wytycznych, aby umożliwić aktualizację poszczególnych zaleceń, gdy tylko pojawią się nowe istotne informacje/ wyniki badań klinicznych. Oryginalne wytyczne pochodzą z 2021 roku.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Populacja HER2- HR+</p> <p>Patients with ER+/HER2- MBC</p> <ul style="list-style-type: none"> If imminent organ failure: ChT PD or intolerable toxicities: ET-CDK4/6 inhibitor [I, A] (a, b) Somatic mutation testing (tissue or liquid) and Germline BRCA1/2 testing + PALB2 PD If HER2-low: Trastuzumab deruxtecan [I, A; MCBS 4] (f) No imminent organ failure and long PFS on prior endocrine therapy: <ul style="list-style-type: none"> Everolimus-exemestane (a) [I, B] or Everolimus-fulvestrant (a, c) [I, B] or Switch endocrine therapy ± CDK4/6 inhibitor or Fulvestrant monotherapy If PIK3CAm+: Fulvestrant-alpelisib [I, B; MCBS 2; ESCAT I-A] (d, e) If ESR1m+: Elacestrant [I, A] If germline BRCA/PALB2m+: PARP inhibitor [I, A; MCBS 4; ESCAT I-A] (d, e) Imminent organ failure or short PFS on endocrine-based therapy: <ul style="list-style-type: none"> If HER2-0: Sacituzumab govitecan [I, A; MCBS 3] If HER2-low: Trastuzumab deruxtecan [I, B; MCBS 4] <p>W przypadku pacjentów, u których nieuchronna jest nieodległa czasowo niewydolność narządu/narządów należy podać pacjentom chemioterapię, a następnie trastuzumab derukstekan, pod warunkiem stwierdzenia ekspresji HER2 low [I, A]. W innym przypadku należy rozpocząć terapię od leczenia za pomocą terapii endokrynej – CDK4/6 [I, A]. Następnie w przypadku progresji choroby oraz wysokim ryzyku niewydolności narządowej lub krótkiego czasu przeżycia bez progresji choroby na terapii endokrynej należy podać pacjentowi sacytuzumab gowitekanu w przypadku HER2- [I, A] lub trastuzumab derukstekanu w przypadku stwierdzenia ekspresji HER2 low [I, A].</p> <p>Pacjenci z HER2- oraz HR-</p> <p>Patients with mTNBC</p> <p>Search therapeutic markers:</p> <ul style="list-style-type: none"> PD-L1+: Atezolizumab-nab-paclitaxel [I, A; MCBS 3] (a, b, d, e) or Pembrolizumab-ChT [I, A; MCBS 4] (a, c-e) gBRCAm: ChT-based therapy (platinum (f) preferred over taxane) [I, A] or PARP inhibitor-based therapy (preferred over ChT) [I, A; MCBS 4; ESCAT I-A] (d, e) PD-L1-, gBRCAm-wild-type: <ul style="list-style-type: none"> Imminent organ failure: Preferred: anthracycline-taxane-based combination Alternative: taxane-bevacizumab or capecitabine-bevacizumab No imminent organ failure: Preferred: taxane or anthracycline monotherapy <p>Sacituzumab govitecan (preferred) [I, A; MCBS 4] (d) or ChT</p> <p>If HER2-low: Trastuzumab deruxtecan [MCBS 4] (d) or ChT: eribulin, capecitabine or vinorelbine</p> <p>v1.1 - May 2023</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2- oraz HR- terapia pierwszej linii uzależniona jest od ekspresji PD-L1 i BRCA oraz stanu pacjenta. W ramach drugiej linii zaleca się stosowanie sacytuzumabu gowitekanu [I, A], a następnie trastuzumab derukstekanu [I, A] lub chemioterapia. Trastuzumab derukstekan należy rozważyć u pacjentów z MBC z niskim poziomem HER2 po co najmniej jednej linii ChT.</p>
<p>ASCO 2024 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia w przerzutowym raku piersi. Poniżej przedstawiono zalecane leczenie w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Pominięto zalecenia dotyczące raka piersi HER2+.</p> <p><u>Rak HR+</u></p> <p>Zalecenia zależą od wcześniejszego leczenia, np. wcześniejszej terapii hormonalnej, klinicyści mogą zaproponować terapię hormonalną drugiej linii z terapią celowaną lub bez niej (np. inhibitorem CDK4/6 lub ewerolimusem). W innym przypadku, po wcześniejszej terapii hormonalnej, lekarze mogą zaproponować terapię hormonalną drugiego rzutu, jeśli jest dostępna, w przeciwnym razie mogą zaproponować chemioterapię.</p> <p><u>HR+, mutacje BRCA1/2</u></p> <p>Pacjentom z HR+ przerzutowym rakiem piersi z mutacjami BRCA1/2, którzy nie odnoszą korzyści z terapii hormonalnej, można zamiast chemioterapii zaproponować PARPi; Jeśli PARPi nie jest dostępny, można zastosować chemioterapię.</p> <p><u>HER2-, HR-</u></p> <p>W drugiej linii, z lub bez wcześniejszych inhibitorów punktu kontrolnego PD-L1, lekarze mogą zaproponować chemioterapię, jeśli sacytuzumab gowitekanu jest niedostępny. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem z mutacjami BRCA1/2 linii zarodkowej, wcześniej leczonym chemioterapią, zamiast chemioterapii można zaproponować PARPi.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</p> <p>Umiarkowana - Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny.</p> <p>Niska - Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</p> <p>Bardzo niska - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p>Silne - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</p>
<p>JBCS 2024 (Japonia)</p>	<p>W japońskich wytycznych skupiono się na ocenie stosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu przerzutowego, nieresekcyjnego raka piersi z ekspresją HER2-low.</p> <p>Trastuzumab derukstekanu zaleca się pacjentom z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi o niskim poziomie HER2, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię z powodu choroby z przerzutami. [Siła rekomendacji: 1; Siła dowodów: umiarkowana; Wskaźnik konsensusu: 74% (51/69)].</p> <p>Dowody uznano za „umiarkowane”, ponieważ dostępne było tylko jedno dobrze zaplanowane, wysokiej jakości, randomizowane badanie kontrolowane. Chociaż zdarzenia niepożądane, w tym nudności i ILD, były częstsze w przypadku T-DXd, zaobserwowano również znaczną poprawę w zakresie OS, PFS i ORR. Podobną tendencję w zakresie poprawy rokowania obserwowano w przypadkach raka potrójnie ujemnego. Na podstawie tych wyników stwierdzono, że korzyści ze stosowania T-DXd przewyższają ryzyko. Po dwóch turach głosowania przyznano ocenę „Zdecydowane zalecenie”.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44) dla populacji pacjentów z rakiem piersi z wyróżnieniem populacji z niską ekspresją HER2 nie refunduje się żadnych leków.

Finansowane ze środków publicznych, w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50), są substancje:

- w ramach chemioterapii dostępnej dla pacjentów bezpłatnie:

- kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina, fulwestrant, tamoksyfen;
- trastuzumab (dodatni stan HER2 – ekspresja białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH);
- w ramach hormonoterapii dostępnej w aptece na receptę, z odpłatnością dla pacjenta lub bezpłatnych do limitu w zależności od leku:
 - anastrozol, letrozol, eksemestan (inhibitory aromatazy);
 - tamoksyfen (antagonista receptora estrogenowego);
 - goserelina (analog gonadoliberyny);
 - medroksyprogesteron, megestrol (progestageny);
 - metotreksat (antymetabolit);
- w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)”, substancje dostępne dla pacjentów bezpłatnie:
 - trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib lub tukatynib lub trastuzumab derukstekan w leczeniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym anty-HER2 oraz do czwartej linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi (rak HER2 dodatni jest definiowany jako udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH));
 - palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, alpelisyb w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego i HER2-ujemnym (raka HER2 ujemnego definiuje się jako udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik - / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)));
 - talazoparyb i olaparyb, będące inhibitorami PARP, w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub w II lub III linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*, po poprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6;
 - pembrolizumab w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 (rak potrójnie ujemny definiowany jako: udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$, udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik - / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)));
 - sacytuzumab gowitekan w leczeniu II lub III linii lub IV przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego (rak potrójnie ujemny definiowany jako: udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$, udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik - / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH))).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Chemioterapia jednofarmakowa (kapecytabina, winorelbina, gemcytabina, paklitaksel)</p>	<p>„Włączone – w przypadku pacjentów z rakiem zaawansowanym/nieoperacyjnym lub przerzutowym, z ekspresją receptorów hormonalnych u których wystąpiła oporność na terapię endokrynną (lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania) lub w raku potrójnie ujemnym, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej standardem leczenia jest sekwencyjna ogólnoustrojowa chemioterapia jednym lekiem. Ze względu na brak wyraźnej wyższości w wytycznych praktyki klinicznej nie zaleca się żadnej specyficznej chemioterapii, ale najczęściej stosowane schematy obejmują antracykliny (doksorubicynę i doksorubicynę liposomalną), antymetabolity (kapecytabinę i gemcytabina), inhibitory mikrotubul (winorelbina i erybulina) oraz taksany (paklitaksel)”</p>	Wybór zasadny
<p>Sacytuzumab gowitekan</p>	<p>„Włączony – jest refundowany w Polsce w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi (II lub III lub IV linia leczenia TNBC) – w stadium uogólnionym (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); z udokumentowanym brakiem nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ / w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /- / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)), zatem lek ten będzie stanowił komparator dla trastuzumabu derukstekanu w subpopulacji pacjentów z rakiem bez ekspresji receptorów hormonalnych”</p>	

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu derukstekanu (produktu leczniczego Enhertu) stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *HER2-low*),

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted] zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego Programu lekowego B.9. FM	w leczeniu innych wskazań/ chorób niż wnioskowane, np. w leczeniu wczesnego raka piersi; w których nie podano informacji na temat statusu ekspresji HER2 lub w badaniu uczestniczyli tylko pacjenci z rakiem HER2-dodatnim (tzn. HER2+) lub stanowili oni większość uczestników; w leczeniu w innych nowotworów, bez wyodrębnienia danych dla raka piersi z niską ekspresją HER2; w populacji pacjentów poniżej 18. roku życia;	Brak uwag.
Interwencja	trastuzumab derukstekanu w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu i w proponowanym programie lekowym	Trastuzumab derukstekanu w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi;	Brak uwag Interwencja zgodna z treścią ChPL dla tego wskazania
Komparatory	w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) - standardowa chemioterapia (CTH) jednolekowa, (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu); w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-): <ul style="list-style-type: none"> główny komparator - sacytuzumab gowitekan; dotychczasowy komparator - standardowa chemioterapia jednolekowa (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu). 	-	Brak uwag
Punkty końcowe	z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;	-	Brak uwag Wskazane punkty końcowe pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków); • uwzględniano badania przeprowadzone we wnioskowanej populacji pacjentów, ale dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych przeprowadzonych szerokiej populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, o ile wyodrębniono w nich wyniki dla subpopulacji z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2; • badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych; • badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; • badania przeprowadzone na ludziach. 	oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych, oceniających efektywność kosztową, przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i> , stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA), stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.	Brak uwag
Inne kryteria	Brak	Brak	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (Medline), EMBASE, Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: 9.10.2023 r. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- niezależnych raportów HTA,
- referencje odnalezionych opracowań,
- baza DARE.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł oraz sposobów ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.04.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do głównej części opisowej wyników analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (DESTINY-Breast04), porównujące T-DXd z CHT z wyboru klinicysty.

Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej i opracowań wtórnych dla ocenianej technologii medycznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DESTINY-Breast04</p> <p>(Modi 2022, Narayan 2023)</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Badanie sponsorowane przez firmę Daiichi Sankyo and AstraZeneca</p>	<p>Badanie 3 fazy: randomizowane, otwarte, z 2 grupami równoległymi badanie wieloośrodkowe.</p> <p>Interwencje</p> <ul style="list-style-type: none"> T-DXd: 5,4 mg/kg m.c. co 3 tygodnie Chemioterapia z wyboru klinicysty – dawkowanie zależne od ChPL; <p>Czas obserwacji Randomizacja od 27 grudnia 2018 do 31 grudnia 2021. Data odcięcia 11 stycznia 2022. Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego: 18,4 miesiąca</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, potwierdzony w badaniu patologicznym rak piersi: nieresekcyjny lub przerzutowy, z niską ekspresją HER2, zdefiniowaną jako wynik IHC2+/ISH- lub IHC1+ (ISH- lub nietestowany), zgodnie z kryteriami American Society of Clinical Oncology (ASCO), w ocenie centralnego laboratorium; rak piersi HR+ lub HR- (po włączeniu około 60 pacjentów HR-, dalsza rekrutacja była ograniczona wyłącznie do pacjentów z HR+); udokumentowana oporność na terapię hormonalną, zdefiniowana jako progresja po co najmniej 1 terapii hormonalnej i w ocenie badacza brak korzyści z dalszego leczenia hormonoterapią; w przypadku HR+ pacjenci leczeni lub nieleczeni CDK4/6 (po włączeniu około 240 pacjentów z HR+, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem CDK4/6, dalsza rekrutacja pacjentów HR+ była ograniczona do pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie inhibitorem CDK4/6); pacjenci leczeni wcześniej co najmniej 1 i co najwyżej 2 liniami chemioterapii z powodu przerzutów (jeżeli nawrót wystąpił w ciągu 6 miesięcy od chemioterapii uzupełniającej, leczenie uzupełniające liczono jako 1 linia chemioterapii); pacjenci bez nadekspresji HER2 (wyniku IHC3+ lub ISH+); pacjenci nieleczeni wcześniej terapiami anty-HER2; udokumentowana radiologiczna progresja choroby (w czasie lub po ostatniej terapii); dostępność archiwalnych próbek guza lub możliwość biopsji, w celu przetestowania pod kątem ekspresji HER2 przez centralne laboratorium; obecność co najmniej 1 zmiany mierzalnej na podstawie tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI), zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (mRECIST) wersja 1.1; frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 50\%$; 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+), w zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie. <p>Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe i eksploracyjne)</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS w populacji ogólnej pacjentów włączonych do badania; przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów z HR+ oraz w populacji ogólnej; PFS w ocenie badacza; potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oraz poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, wskaźnika kontroli choroby itp.); czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; skuteczność w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-); profil bezpieczeństwa; jakość życia związana ze zdrowiem; farmakokinetyka; punkty końcowe z zakresu ekonomiki; ocena biomarkerów odpowiedzi na leczenie; ocena zależności ekspozycja-odpowiedź na leczenie pod kątem punktów końcowych dotyczących

		<p>- odpowiednia czynność nerek definiowana jako klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, obliczony przy użyciu równania Cockcrofta; </p> <p>- odpowiednia funkcja wątroby definiowana jako: aminotransferaza asparaginianowa (AST)/ aminotransferaza alaninowa (ALT) $\leq 5 \times$ górna granica normy (GGN), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby lub $< 3 \times$ GGN w przypadku udokumentowanego zespołu Gilberta (nieskoniugowana hiperbilirubinemia) lub obecności przerzutów do wątroby;</p> <p>- w przypadku mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym/z potencjałem rozrodczym wymagane przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji;</p> <p>- świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci niekwalifikujący się do żadnej z 5 opcji w ramieniu kontrolnym, wybranym przez lekarza, ze względu na wcześniejsze stosowanie tego leku w terapii przerzutów lub z powodu przeciwwskazań do leczenia;</p> <p>- przebyty zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;</p> <p>- objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV według New York Heart Association);</p> <p>- wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) do > 470 ms (kobiety) lub > 450 ms (mężczyźni) na podstawie średniej z 3 wyników badania elektrokardiograficznego (EKG) w fazie przesiewowej;</p> <p>- wystąpienie w przeszłości (niezakaźnej) śródmiąższowej choroby płuc (ILD)/zapalenia płuc wymagającego stosowania sterydów, aktualnie ILD/zapalenie płuc lub gdy nie można wykluczyć podejrzenia ILD/zapalenia płuc na podstawie badań obrazowych podczas badania przesiewowego;</p> <p>- ucisk na rdzeń kręgowy lub klinicznie aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, określone jako nieleczone i objawowe lub wymagające leczenia kortykosteroidami lub lekami przeciwdrgawkowymi w celu opanowania powiązanych objawów;</p> <p>- pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, które nie dają już objawów i którzy nie wymagają leczenia kortykosteroidami ani lekami przeciwdrgawkowymi, mogą zostać włączeni do badania, czy wyzdrowiali po toksycznym działaniu radioterapii. Musiały upłynąć co najmniej 2 tygodnie pomiędzy zakończeniem radioterapii całego mózgu a włączeniem do badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa T-DXd: 373 (HR+: 331) Grupa CHT: 184 (HR+: 163)</p>	skuteczności i bezpieczeństwa.
--	--	---	--------------------------------

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz pozostałych badań włączonych do analizy znajduje się w rozdziale 5, 6, 7 oraz 15.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie DESTINY-Breast04 według wnioskodawcy

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane, randomizacja centralna, z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej/głosowej (IXRS), w stosunku 2:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją ze względu na status niskiej ekspresji HER2 [IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-], liczbę wcześniejszych linii chemioterapii [1 vs 2], status receptorów hormonalnych/stosowanie inhibitorów CDK [HR+ z wcześniejszą terapią inhibitorem CDK vs HR+ bez wcześniejszej terapii inhibitorem CDK vs HR-] (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji). Przed randomizacją wszyscy pacjenci mieli zadeklarowane leczenie wybrane przez lekarza i zarejestrowane w IXRS.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/internetowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte, pacjenci i lekarze niezamaskowani; niemniej jednak z uwagi na różne drogi podawania poszczególnych chemioterapii jednolekowych w ramieniu kontrolnym (dożylnie, doustnie) i różne cykle ich stosowania (21- vs 28-dniowe), zastosowanie zamaskowania był niemożliwe.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: główny punkt końcowy oraz odpowiedź na leczenie podlegała zamaskowanej, centralnej, niezależnej ocenie, zatem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego było niskie dla tych punktów końcowych. Brak zamaskowania nie powinien mieć istotnego wpływu podczas oceny punktów końcowych takich jak przeżycie całkowite, natomiast potencjalnie może mieć wpływ na punkty końcowe raportowane przez pacjentów (jakość życia) czy ocenę bezpieczeństwa.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane, notowano pojedyncze przypadki utraty z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych.
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się wolne od innych błędów.

Dla wszystkich ocenianych w badaniu DESTINY-Breast04 punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Opis oceny pozostałych badań uwzględnianych w AKL przedstawiono rozdz. 15.9-15.12 AKL Wnioskodawcy. Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „relatywnie niewielki odsetek włączonych pacjentów z rakiem bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-) - badanie przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów, niezależnie od statusu ekspresji receptorów hormonalnych, ale po włączeniu około 60 pacjentów HR-, dalsza rekrutacja była ograniczona wyłącznie do pacjentów z HR+, co miało odzwierciedlać odsetek pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym w rzeczywistej praktyce klinicznej;
- komparatorem zbiorczym w badaniu była chemioterapia lekowa wybrana przez lekarza spośród 5 opcji, z których erybulina i nab-paklitaksel nie są refundowane w Polsce, w związku z czym nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej interwencji;(…);
- badanie otwarte, pacjenci i lekarze niezamaskowani (...). Brak zamaskowania nie powinien mieć istotnego wpływu podczas oceny punktów końcowych takich jak przeżycie całkowite, natomiast potencjalnie może mieć wpływ na punkty końcowe raportowane przez pacjentów (jakość życia) czy ocenę bezpieczeństwa;
- w badaniu około 48% pacjentów stanowiły osoby rasy białej;

- brak ostatecznych wyników z zakresu przeżycia całkowitego;
- ogółem w grupie badanej 99,5% pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku, natomiast w grupie kontrolnej – 93,5% chorych, głównie z powodu wycofania zgody przed rozpoczęciem leczenia (dysproporcja pomiędzy grupami);
- u 4,6% pacjentów z grupy badanej i 12% w grupie kontrolnej nie było możliwe przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie; w badaniu nie podano przyczyn takiego stanu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- brak w badaniu pacjentów reprezentujących populację polską.

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

- „brak badań z bezpośrednim porównaniem trastuzumabu derukstekanu z jednym z komparatorów – sacytuzumabem gowitekanem, w subpopulacji pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym, co wiązało się z koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

[Redacted text block]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**Porównanie bezpośrednio T-DXd vs. CHT (DESTINY-Breast04)

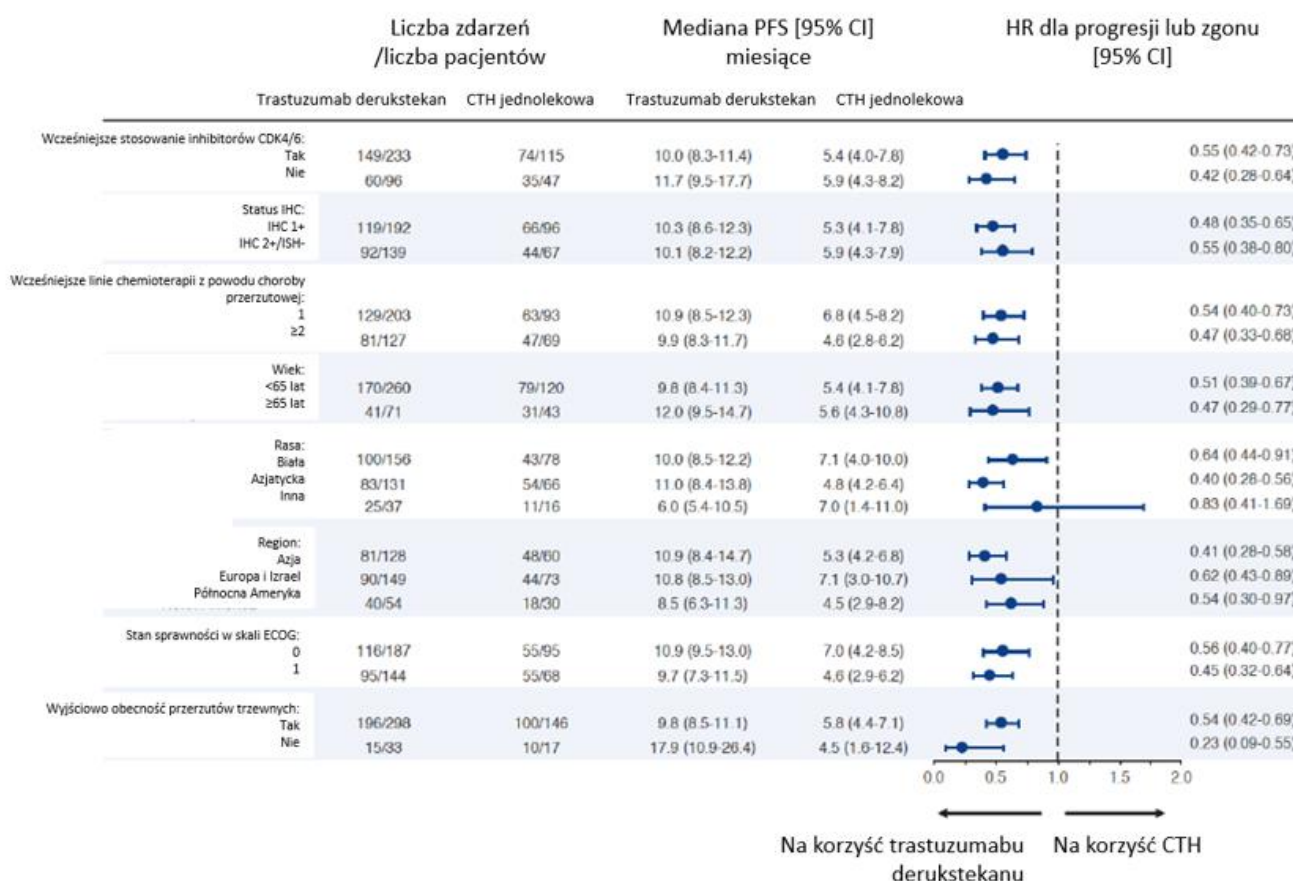
Poniższe wyniki dotyczą pierwotnej analizy danych z badania, przeprowadzonej w styczniu 2022 roku (Modi 2022)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival)

W grupie stosującej trastuzumab derukstekanu, w porównaniu do grupy stosującej chemioterapię, wykazano:

- w subpopulacji HR+ redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 49% [HR=0,51 (95%CI: 0,40-0,64) p<0,001]. Mediana PFS dla T-DXd wyniosła 10,1 (95% CI: 9,5-11,5) msc., dla CHT 5,4 (95% CI: 4,4-7,1)
- w populacji ogólnej redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 50% [HR=0,50 (95%CI: 0,40-0,63) p<0,001]. Mediana PFS dla T-DXd wyniosła 9,9 (95% CI: 9,0-11,3) msc., dla CHT 5,1 (95% CI: 4,2-6,8)
- w populacji HR- redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 54% [HR=0,46 (95%CI: 0,24-0,84) p<0,001]. Mediana PFS dla T-DXd wyniosła 8,5 (95% CI: 4,3-11,7) msc., dla CHT 2,9 (95% CI: 1,4-5,1).

Dodatkowo poniżej przedstawiono wyniki analizy PFS w poszczególnych podgrupach. Braku istotnej statystycznie przewagi T-DXd vs. CHT nie stwierdzono jedynie w grupie ras „innych” niż biała i azjatycka.



Rysunek 1. Wyniki PFS w podgrupach (Modi 2022 supp)

Przeżycie całkowite (OS ang. Overall survival)

W grupie stosującej trastuzumab derukstekanu, w porównaniu do grupy stosującej chemioterapię, wykazano:

- w subpopulacji HR+ redukcję ryzyka zgonu o 36% [HR=0,64 (95%CI: 0,48-0,86) p=0,003]. Mediana OS dla T-DXd wyniosła 23,9 (95% CI: 20,8-24,8) msc., dla CHT 17,5 (95% CI: 15,2-22,4)
- w populacji ogólnej redukcję ryzyka zgonu o 36% [HR=0,64 (95%CI: 0,49-0,84) p=0,001]. Mediana OS dla T-DXd wyniosła 23,4 (95% CI: 20,0-24,8) msc., dla CHT 16,8 (95% CI: 14,5-20,0)
- w populacji HR- redukcję ryzyka zgonu o 52% [HR=0,48 (95%CI: 0,24-0,95) p<0,05]. Mediana OS dla T-DXd wyniosła 18,2 (95% CI: 13,6-NR) msc., dla CHT 8,3(95% CI: 5,6-20,6)

Odpowiedź na leczenie (OR ang. Overall response)

Odpowiedź na leczenie w badaniu DESTINY-Breast04 oceniano zgodnie z kryteriami mRECIST, wersji 1.1. Potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie. Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą

lub częściową odpowiedzią na leczenie lub ze stabilizacją choroby. Korzyść kliniczną definiowano jako odpowiedź całkowitą, częściową i ponad 6 miesięczną stabilizację choroby, w zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie (BICR). Wyniki przedstawiono w postaci ryzyka względnego (RR) lub korzyści względnej (RB).

Tabela 11. Wyniki analizy odpowiedzi na leczenie dla subpopulacji HR+, HR- oraz populacji ogólnej badania

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	RB/RR [95% CI] [^]	Wartość p [^]	NNT [95% CI] [^]
Subpopulacja z HR+						
Objektywna odpowiedź na leczenie, n (%) [95% CI]	Styczeń 2022	175 (52,6%) [47; 58], N=333	27 (16,3%) [11; 22,8], N=166	RB=3,23 [2,28; 4,66]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)		12 (3,6%), N=333	1 (0,6%), N=166	RB=5,98 [1,02; 35,76]	<0,05	NNT=34 [18; 2117]
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)		164 (49,2%), N=333	26 (15,7%), N=166	RB=3,14 [2,20; 4,58]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Stabilizacja choroby, n (%)		117 (35,1%), N=333	83 (50%), N=166	RB=0,70 [0,57; 0,87]	<0,05	NNH=6 [4; 17]
Progresja choroby, n (%)		26 (7,8%), N=333	35 (21,1%), N=166	RR=0,37 [0,23; 0,59]	<0,05	NNT=8 [5; 15]
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny, n (%)		14 (4,2%), N=333	21 (12,7%), N=166	RR=0,33 [0,18; 0,63]	<0,05	NNT=12 [7; 29]
Wskaźnik kontroli choroby, n (%)		293 (88%), N=333	110 (66,3%), N=166	RB=1,33 [1,19; 1,51]	<0,05	NNT=5 [4; 8]
Korzyść kliniczna, n (%)		237 (71,2%), N=333	57 (34,3%), N=166	RB=2,07 [1,68; 2,61]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Objektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza, n	Styczeń 2022*	168, N=333	30, N=166	RB=2,79 [2,01; 3,95]	<0,05	NNT=4 [3; 5]
Populacja ogólna (HR+ i HR-)						
Objektywna odpowiedź na leczenie, n (%) [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022	195 (52,3%) [47,1; 57,4], N=373	30 (16,3%) [11,3; 22,5], N=184	RB=3,21 [2,31; 4,54]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)		13 (3,5%), N=373	2 (1,1%), N=184	RB=3,21 [0,82; 12,65]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)		183 (49,1%), N=373	28 (15,2%), N=184	RB=3,22 [2,28; 4,63]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Stabilizacja choroby, n (%)		129 (34,6%), N=373	91 (49,5%), N=184	RB=0,70 [0,57; 0,86]	<0,05	NNH=6 [4; 16]
Progresja choroby, n (%)		31 (8,3%), N=373	41 (22,3%), N=184	RR=0,37 [0,24; 0,57]	<0,05	NNT=8 [5; 13]
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny, n (%)		17 (4,6%), N=373	22 (12%), N=184	RR=0,38 [0,21; 0,69]	<0,05	NNT=14 [8; 37]

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	RB/RR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
Wskaźnik kontroli choroby, n (%)		325 (87,1%), N=373	121 (65,8%), N=184	RB=1,32 [1,19; 1,49]	<0,05	NNT=5 [4; 8]
Korzyść kliniczna, n (%)		262 (70,2%), N=373	62 (33,7%), N=184	RB=2,08 [1,70; 2,60]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza, n	Styczeń 2022*	193, N=373	31, N=184	RB=3,07 [2,22; 4,32]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Subpopulacja z HR-						
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%) [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022	20 (50%) [33,8; 66,2], N=40	3 (16,7%) [3,6; 41,4], N=18	RB=3,00 [1,18; 8,87]	<0,05	NNT=3 [2; 16]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)		1 (2,5%), N=40	1 (5,6%), N=18	RB=0,45 [0,05; 4,21]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)		19 (47,5%), N=40	2 (11,1%), N=18	RB=4,28 [1,36; 15,78]	<0,05	NNT=3 [2; 10]
Stabilizacja choroby, n (%)		12 (30%), N=40	8 (44,4%), N=18	RB=0,68 [0,35; 1,40]	>0,05	-
Progresja choroby, n (%)		5 (12,5%), N=40	6 (33,3%), N=18	RR=0,38 [0,14; 1,04]	>0,05	-
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny, n (%)		3 (7,5%), N=40	1 (5,6%), N=18	RR=1,35 [0,21; 9,20]	>0,05	-
Wskaźnik kontroli choroby, n (%)		32 (80%), N=40	11 (61,1%), N=18	RB=1,31 [0,93; 2,11]	>0,05	-
Korzyść kliniczna, n (%)		25 (62,5%), N=40	5 (27,8%), N=18	RB=2,25 [1,15; 5,15]	<0,05	NNT=3 [2; 15]

* <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03734029>

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W populacji HR+ stwierdzono istotną statystycznie przewagę T-DXd nad CHT, na korzyść pacjentów, we wszystkich opisanych powyżej w tabeli punktach końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie. W populacji ogólnej wykazano istotną statystycznie przewagę T-DXd we wszystkich punktach poza jednym – nie stwierdzono różnicy w częstości osiągania całkowitej odpowiedzi na leczenie. W subpopulacji HR- przewagę T-DXd stwierdzono w częstości osiągania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej.

W grupie HR+ mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR wyniosła 10,7 (95%CI: 8,5-13,7) msc. w grupie T-DXd oraz 6,8 (95%CI: 6,5-9,9) msc. w grupie CHT. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR wyniosła odpowiednio 2,76 i 2,73 msc.

W populacji ogólnej mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR wyniosła 10,7 (95%CI: 8,5-13,2) msc. w grupie T-DXd oraz 6,8 (95%CI: 6,0-9,9) msc. w grupie CHT. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR wyniosła odpowiednio 2,73 i 2,22 msc.

W grupie HR- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 8,6 msc. w grupie T-DXd oraz 4,9 msc. w grupie CHT. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła odpowiednio 1,51 i 1,41 msc.

Ocenę jakości życia w badaniu oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, VAS oraz EQ-5D-5L. Wyniki oceny jakości życia przedstawiono w rozdziale 5.1 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo przeprowadzono analizy w podgrupach, podzielonych ze względu na: stopień ekspresji ER (0% oraz 1-10%), wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6, obciążeniem przerzutami lub progresją choroby oraz ze względu na występowanie biomarkerów molekularnych (podtyp nowotworu, ekspresja HER2, mutacje ESR1, PIK3CA, markery odporności na inhibitory CDK4/6).

W analizach stwierdzono, iż w populacji z ekspresją ER 1-10% istnieje istotna statystycznie przewaga T-DXd nad CHT w PFS oraz OS. Nie stwierdzono różnicy w punkcie końcowym obiektywna odpowiedź na leczenie oraz w ogólnie w populacji z ER na poziomie 0%. W PFS przewagę T-DXd stwierdzono również w populacjach: z HR+ wcześniej leczoną inhibitorami CDK4/6; HR+ nieleczoną wcześniej inhibitorami CDK4/6; z niskim obciążeniem chorobą (<3 przerzuty); z wysokim obciążeniem choroby (≥3 przerzuty); bez szybkiej progresji choroby. Nie stwierdzono IS w grupie pacjentów z szybką progresją choroby. Dla punktu końcowego obiektywna odpowiedź na leczenie IS różnice na korzyść T-DXd stwierdzono we wszystkich grupach pacjentów wymienionych powyżej. Wykazano również IS przewagę T-DXd w PFS (dla OR zauważalna jest różnica, jednak nie podano wyników HR) w populacji: z podtypem luminalnym A nowotworu, podtypem luminalnym B nowotworu, ekspresją HER2, mutacją ESR1 oraz bez tej mutacji (typ dziki), z mutacją PIK3CA oraz bez tej mutacji (typ dziki) oraz z pozytywnym markerem oporności na inhibitory CDK4/6. Nie stwierdzono różnicy w populacji z negatywnym markerem oporności na inhibitory CDK4/6.



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Publikacja Modi 2022 – data odcięcia styczeń 2022

W badaniu DESTINY-Breast04 analizę bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów z badania tj. 371 pacjentów z grupy badanej oraz 172 pacjentów z grupy kontrolnej. 99,5% pacjentów z grupy T-DXd oraz 98,3% pacjentów z grupy CHT doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść T-DXd stwierdzono w częstości raportowania TEAE ≥ 3 stopnia, TEAE prowadzących do przerwania dawkowania leku, TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do przerwania dawkowania leku, TEAE prowadzących do redukcji dawki leku oraz TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzącym do redukcji dawki leku.

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa T-DXd względem CHT (Modi 2022)

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Jakiegokolwiek TEAE	369 (99,5%)	169 (98,3%)	1,01 [0,99; 1,05]	>0,05	-
TEAE ≥ 3 stopnia nasilenia	195 (52,6%)	116 (67,4%)	0,78 [0,68; 0,90]	<0,05	NNT=7 [5; 17]
Ciężkie TEAE	103 (27,8%)	43 (25%)	1,11 [0,82; 1,52]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania dawkowania leku	60 (16,2%)	14 (8,1%)	1,99 [1,16; 3,45]	<0,05	NNH=12 [7; 49]
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do przerwania dawkowania leku	56 (15,1%)	12 (7%)	2,16 [1,21; 3,92]	<0,05	NNH=12 [7; 42]
TEAE prowadzące do czasowego przerwania dawkowania leku	143 (38,5%)	72 (41,9%)	0,92 [0,74; 1,15]	>0,05	-
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do czasowego przerwania dawkowania leku	106 (28,6%)	62 (36%)	0,79 [0,62; 1,03]	>0,05	-
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	84 (22,6%)	66 (38,4%)	0,59 [0,45; 0,77]	<0,05	NNT=7 [5; 14]
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do redukcji dawki leku	77 (20,8%)	64 (37,2%)	0,56 [0,42; 0,74]	<0,05	NNT=7 [5; 13]
TEAE prowadzące do zgonu	14 (3,8%)	5 (2,9%)	1,30 [0,50; 3,43]	>0,05	-
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do zgonu	7 (1,9%)	0 (0%)	Peto OR=4,39 [0,89; 21,79]	>0,05	-

W AKL wnioskodawcy, w rozdziale 5.2, przedstawiono dodatkowo analizę bezpieczeństwa z uwzględnieniem czasu trwania leczenia w poszczególnych ramionach. Zgodnie z przeliczeniami, na jeden pacjento-rok, częstość występowania powyżej wymienionych typów zdarzeń niepożądanych występuje liczbowo rzadziej w grupie T-DXd niż w grupie CHT.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, IS częściej w grupie T-DXd niż w grupie CHT raportowano anemię, trombocytopenię, nudności, wymioty, zaparcia oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania objawiające się poprzez obniżenie apetytu. Rzadziej natomiast stwierdzano neutropenię oraz leukopenię w grupie T-DXd.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa z uwzględnieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Modi 2022)

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI] ^
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego					
Neutropenia†	123 (33,2%)	88 (51,2%)	0,65 [0,53; 0,80]	<0,05	NNT=6 [4; 11]
Anemia‡	123 (33,2%)	39 (22,7%)	1,46 [1,08; 2,01]	<0,05	NNH=9 [5; 43]
Trombocytopenia§	88 (23,7%)	16 (9,3%)	2,55 [1,57; 4,22]	<0,05	NNH=6 [4; 12]
Leukopenia¶	86 (23,2%)	54 (31,4%)	0,74 [0,56; 0,99]	<0,05	NNT=13 [7; 346]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Nudności	271 (73%)	41 (23,8%)	3,06 [2,36; 4,06]	<0,05	NNH=2 [1; 2]
Wymioty	126 (34%)	17 (9,9%)	3,44 [2,17; 5,53]	<0,05	NNH=4 [3; 5]
Biegunka	83 (22,4%)	31 (18%)	1,24 [0,86; 1,81]	>0,05	-
Zaparcia	79 (21,3%)	22 (12,8%)	1,66 [1,09; 2,58]	<0,05	NNH=11 [6; 63]
Inne					
Nieprawidłowości w wynikach badań: wzrost poziomu aminotransferazy^^	87 (23,5%)	39 (22,7%)	1,03 [0,75; 1,45]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie**	177 (47,7%)	73 (42,4%)	1,12 [0,92; 1,39]	>0,05	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: obniżenie apetytu	106 (28,6%)	28 (16,3%)	1,76 [1,22; 2,57]	<0,05	NNH=8 [5; 21]
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej: łysienie	140 (37,7%)	56 (32,6%)	1,16 [0,91; 1,50]	>0,05	-

Zestawiono również wyniki dotyczące częstości raportowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, typowych dla terapii anti-HER2 – zdarzeń pulmonologicznych i kardiologicznych – ocenianych przez niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo terapii. Związaną z leczeniem śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc stwierdzono u 12,1% pacjentów stosujących T-DXd (z uwzględnieniem wyłącznie zapalenia płuc pierwszego stopnia – 3,5%; wyłącznie zapalenia płuc drugiego stopnia – 6,5%). Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o 2 stopniu nasilenia (10-19% obniżenie względem wartości wyjściowych) stwierdzono u 11,9% pacjentów.

Nie przedstawiono porównania profilu bezpieczeństwa T-DXd vs. sacytuzumab gowitekanu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego odnaleziono 4 dodatkowe publikacje, które zostały włączone do opisu przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz. Przegląd systematyczny Chiu 2023, celem którego było opracowanie zalecenia dotyczące proaktywnego monitorowania i postępowania w przypadku działań niepożądanych związanych z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu w oparciu o dostępne dowody i nasze spostrzeżenia z perspektywy Azji i Pacyfiku, w populacji pacjentek z rakiem piersi HER2+ lub z niską ekspresją HER2. Dwie publikacje Tsuratani, pierwsza skupiająca się na odpowiedzi na leczenie w populacji z obecnością

przerzutów do mózgu, druga skupiała się na ocenie skuteczności T-DXd w populacji azjatyckiej z podziałem na ekspresję receptorów hormonalnych oraz na ocenie bezpieczeństwa w tej populacji. Badanie Liu 2023 skupiało się na ocenie profilu bezpieczeństwa T-DXd na podstawie danych z bazy FAERS. Dodatkowo w ramach uzupełnienia opisano również badanie Periera 2024, Tang 2024 oraz przegląd systematyczny Ma 2024 – szczegółowe opisy badań oraz wyników umieszczone zostały w części analiz wnioskodawcy „Uzupełnienie danych klinicznych minimalne wymogi”.

W ramach AKL wnioskodawcy opisano inne odnalezione badania, niższej jakości w których stosowano T-DXd w populacji z niską ekspresją HER2. Było to badanie prospektywne, kohortowe II fazy DIASY, prospektywne kohortowe badanie fazy Ib Modi 2020, prospektywne badanie kohortowe fazy II DEBBRAH, badanie obserwacyjne, retrospektywne jednoramienne Bieth 2023 oraz opis przypadku Al-Tweigeri 2023. Podsumowanie owych badań przedstawiono w rozdziale 7.2 AKL wnioskodawcy.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony EMA, URPL, WHO, FDA, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz ChPL. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

Na stronie URPL do dnia 05.07.2024 r. nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących bezpieczeństwa stosowania T-DXd.

05.07.2024 r. przeprowadzono przeszukiwanie stron WHO, FDA, EMA pod kątem baz danych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje: po zastosowaniu T-DXd zareportowano 9 146 wystąpień zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych dla leku Enhertu (dane na dzień 05.07.2024) [vigiacess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Choroby krwi i układu limfatycznego	917
Choroby serca	141
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	12
Choroby ucha i błędnika	40
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	134
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 228
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 387
Choroby wątroby i dróg żółciowych	189
Choroby układu odpornościowego	25
Infekcje i choroby pasożytnicze	546
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 702
Odchylenia w parametrach badań	1 030
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	459
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	217
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	319
Choroby układu nerwowego	453
Kwestie związane z produktem	22

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Choroby psychiczne	110
Choroby nerek i układu moczowego	76
Choroby układu rozrodczego i piersi	12
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 770
Choroby skóry i tkanki podskórnej	578
Zaburzenia społeczne	46
Procedury chirurgiczne i medyczne	134
Choroby naczyniowe	107

FDA

Na stronie FDA, w bazie danych FAERS odnaleziono informację, iż po zastosowaniu trastuzumabu derukstekanu zareportowano 4 256 zdarzeń niepożądanych, najczęściej raportowano nudności (14,22%), chorobę śródmiąższową płuc (12,41%), progresję choroby (11,96%) oraz użycie poza wskazaniami zarejestrowanymi (10%).

EMA

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Enhertu przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Tabela 17. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Enhertu (dane na dzień 05.07.2024) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	597
Choroby serca	99
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	5
Choroby ucha li błędnika	8
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	48
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	817
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1151
Choroby wątroby i dróg żółciowych	149
Choroby układu odpornościowego	20
Infekcje i choroby pasożytnicze	387
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	608
Odchylenia w parametrach badań	506
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	286
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	82
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	202
Choroby układu nerwowego	216
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	7

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby psychiczne	57
Choroby nerek i układu moczowego	75
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9
Choroby układu rozrodczego i piersi	1298
Choroby skóry i tkanki podskórnej	181
Zaburzenia społeczne	17
Procedury chirurgiczne i medyczne	48
Choroby naczyniowe	66
ŁĄCZNIE	3399

ChPL

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1.) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić zgodnie z instrukcją w tabeli 2. W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥ 1 mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni, a następnie stopniowo odstawiać przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których stwierdzono objawową (stopnia 2. lub wyższego) śródmiąższową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc. Pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie lub pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc i powinni być starannie monitorowani.

Neutropenia

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu zgłaszano przypadki neutropenii zakończone zgonem, w tym gorączki neutropenicznej. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Enhertu i przed podaniem każdej dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy wykonać pełną morfologię krwi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

W trakcie stosowania terapii anty-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA [wielobramkowa angiografia radioizotopowa]) w celu oceny LVEF. W przypadku zmniejszenia LVEF należy leczenie przerywać. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględnego zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu. Produkt leczniczy Enhertu należy trwale odstawić u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF).

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Produkt leczniczy Enhertu może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty

receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topoizomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży.

U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu. Należy doradzić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu.

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topoizomerazy I, DXd, produkt leczniczy Enhertu należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg (n = 1449) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 9,8 miesiąca (zakres od 0,7 do 45,1 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (75,0%), zmęczenie (57,3%), wymioty (42,1%), łysienie (37,6%), neutropenia (35,2%), zaparcia (35,0%), niedokrwistość (34,4%), zmniejszenie łaknienia (33,1%), biegunka (28,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26,5%), bóle mięśniowo-szkieletowe (26,2%), małopłytkowość (24,5%) i leukopenia (23,7%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute), wersja 5.0, były neutropenia (17,0%), niedokrwistość (9,5%), zmęczenie (8,4%), leukopenia (6,4%), nudności (5,9%), małopłytkowość (5,0%), limfopenia (4,8%), hipokaliemia (3,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,6%), wymioty (2,7%), biegunka (2,0%), zmniejszenie łaknienia (1,7%), zapalenie płuc (1,4%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 1,4% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,0%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 34,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (13,3%), zmęczenie (5,0%), niedokrwistość (4,7%), leukopenia (3,7%), małopłytkowość (3,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2,7%) i śródmiąższowa choroba płuc (2,6%). Dawkę zmniejszono u 20,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były zmęczenie (5,0%), nudności (4,9%), neutropenia (3,5%) i małopłytkowość (2,1%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 13,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (9,2%).

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne DESTINY-Breast04. Wyniki analizy z badania DESTINY-Breast04 przedstawione w publikacjach pełno tekstowych, wykazują na występowanie IS różnicy na korzyść T-DXd względem CHT dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) i przeżycie całkowite (OS) oraz odpowiedzi na leczenie (OR). W ramach oceny jakości życia, wykazano istotne statystycznie różnice między T-DXd i CHTw wynikach kwestionariuszy: EQ-5D-5L VAS i EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-BR23. W ramach analizy bezpieczeństwa istotne statystycznie różnice stwierdzono w częstości raportowania TEAE ≥ 3 stopnia, TEAE prowadzących do przerwania dawkowania leku, TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do przerwania dawkowania leku, TEAE prowadzących do redukcji dawki leku oraz TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzącym do redukcji dawki leku. Najczęściej zgłaszano anemię, nudności, wymioty, biegunkę, zmęczenie oraz łysienie.

W celu porównania T-DXd z sacytuzumabem gowitekanu wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest ograniczona ilość dowodów: brak badań oceniających skuteczność praktyczną, tylko jedno badanie kliniczne oraz niepublikowane porównanie pośrednie. W ramach badania DESTINY-Breast04 randomizowano nieliczną populację stanowiącą populację HR-, nie były również dostępne pełne dane dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy „była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu), [REDAKTOWANE], w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania Enhertu (trastuzumab derukstekan) z:

- chemioterapią jednoskładnikową (schematy z zastosowaniem: kapecytabiny, gemcytabiny, paklitakselu, winorelbiny; subpopulacje raka piersi: HR+ oraz HR-);
- sacytuzumabem gowitekanu (produkt Trodelvy, subpopulacja raka piersi HR-);

Ocena doboru komparatora przedstawiona została w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Wnioskodawca brak wykonanej analizy z perspektywy wspólnej tłumaczy brakiem naliczanych kosztów ze strony pacjenta, tj. wyniki analiz z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej są tożsame.

Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) – w ramach porównania ze schematami chemioterapii jednoskładnikowej;
- Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis, CMA) – w ramach porównania z sacytuzumabem gowitekanu.

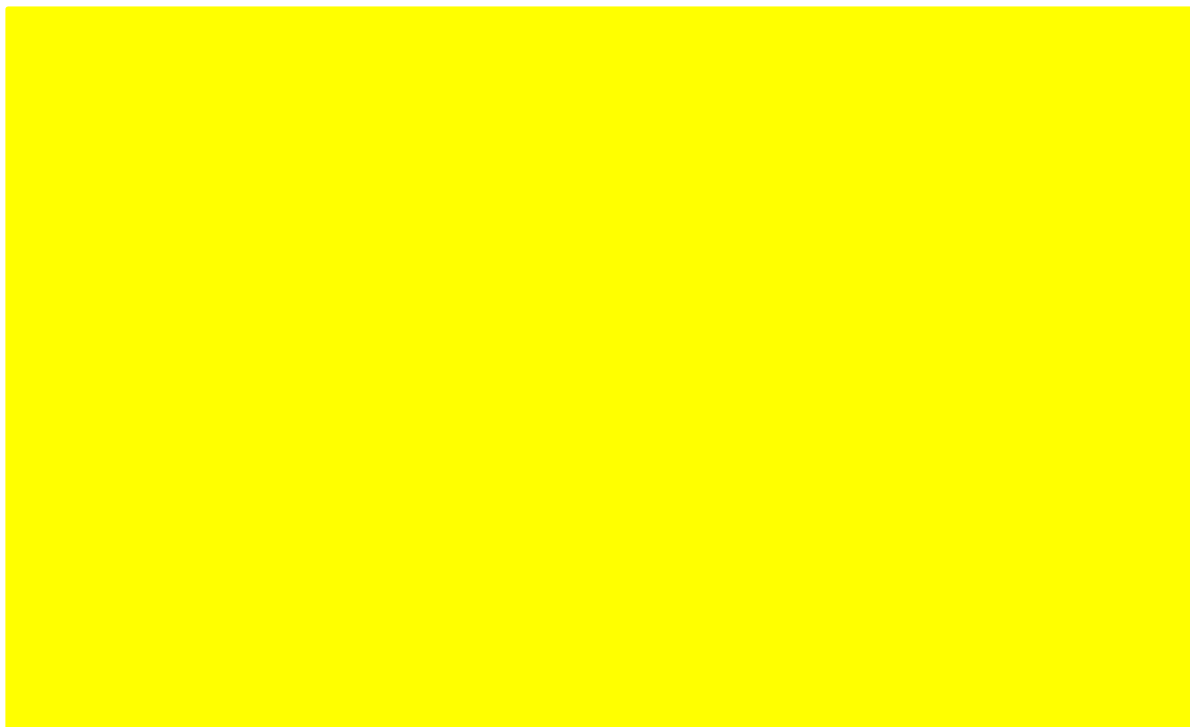
Model analizy

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich: „Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).”

W AE wnioskodawcy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



Rysunek 3. Schemat modelu AE wnioskodawcy: stany kliniczne



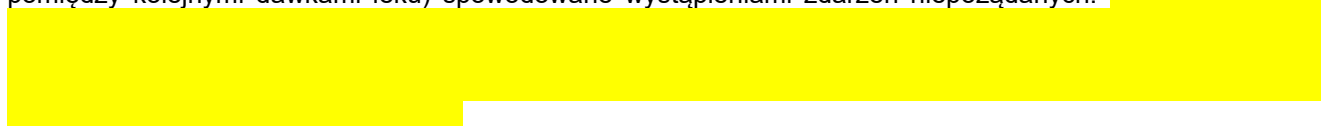
Rysunek 4. Schemat modelu AE wnioskodawcy: dozwolone przejścia pomiędzy stanami

W modelu uwzględniono 21-dniowy cykl, co odpowiada długości cyklu leczenia większości uwzględnionych schematów (z wyjątkiem paklitakselu i winorelbiny, które podawane są w cyklach 1 tygodniowych). Korekta połowy cyklu została uwzględniona w ramach podejścia opartego na tablicy trwania życia. Korekta ta była wykorzystywana do obliczania większości wyników zdrowotnych i kosztów w modelu.

Pacjenci byli włączani do modelowania w stanie PFS i w kolejnych cyklach mogła u nich wystąpić pierwsza progresja choroby lub zgon. Pacjenci, u których wystąpiła progresja, narażeni byli na wystąpienie w kolejnych cyklach zgonu. Postęp choroby modelowano jako nieodwracalny proces z absorpcyjnym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie.

W modelu założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na koszty będzie obserwowany w pierwszym roku analizy i był modelowany jako zdarzenia jednorazowe, które mają miejsce na początku horyzontu czasowego.

W AE wnioskodawcy uwzględniono obserwowaną w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 redukcję podawanej dawki leku (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) oraz opóźnienia w podawaniu kolejnych dawek (wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami leku) spowodowane wystąpieniami zdarzeń niepożądanych.



Horyzont czasowy

W AE dla CUA przedstawiono wyniki dla dożywotniego horyzontu czasowego (20 lat ze względu na oczekiwaną długości życia pacjentów z analizowanej populacji, określoną na podstawie wyników modelowania). W analizie wrażliwości testowano horyzont czasowy wynoszący 10 i 30 lat.

W AE dla CMA przyjęto taki sam horyzont czasowy jak w CUA (dożywotni, 20 lat). Różnice w trakcie tego horyzontu obejmowały wyłącznie okres stosowania obydwu porównywanych leków (tj. w okresie definiowanym przez TTD z badania DESTINY-Breast04 - przyjęto taki sam TTD dla obydwu porównywanych interwencji).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach AE wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pochodzące z badania DESTINY-Breast04 i obejmowały one: OS, PFS, TTD oraz „zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które występowały w badaniu DESTINY-Breast04 z częstotliwością wynoszącą co najmniej 2% w którymkolwiek ramieniu badania oraz takie które są uznane za związane ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu lub wiązały się z istotnym kosztem lub wpływem na jakość życia chorego”. Dla sacytuzumabu gowitekanu uwzględniono zdarzenia niepożądane z badania ASCENT.

Uzyskane długoterminowe prognozy przeżycia zostały ocenione pod względem wiarygodności klinicznej.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następującą kategorię kosztów:

- porównywanych interwencji;
- wydania i monitorowania leków;
- leczenia zdarzeń niepożądanych;
- kolejnych linii terapii;
- dodatkowej opieki medycznej;
- opieki terminalnej;

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach modelu AE wnioskodawcy uwzględniono założenia w zakresie wag użyteczności z modelu oryginalnego, pochodzące z badania DESTINY-Breast04. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego innego źródła danych dotyczących wartości użyteczności dla populacji docelowej.

Dyskontowanie

W modelu CUA uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

W wariancie podstawowym przyjęto stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w ramach analizy wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej.

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)				Źródło
	Gemcytabina	10,3%	1 200 mg/m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	[redacted]	
	Paklitaksel	8,2%	80 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień	[redacted]	
	Nab-paklitaksel	10,3%	260 mg/m ² pow. ciała i.v. co 21 dni	[redacted]	
	Winorelbina	W miejsce erybuliny i nab-paklitakselu (61,4%)	60 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień	[redacted]	
Wyjściowa charakterystyka pacjentów	Pełna populacja badania DESTINY-Breast04 (HR+ i HR-)				DESTINY-Breast04
	Parametr	Wartość			
	Wejściowy wiek (zakres), lata	[redacted]			
	Średnia masa ciała (zakres), kg	[redacted]			
	Średnia powierzchnia ciała (zakres), m²	[redacted]			
	Odsetek mężczyzn	[redacted]			
Perspektywa ekonomiczna	Płatnika publicznego = wspólna (płatnik publiczny + pacjenci)				Wytyczne AOTMiT
Długość stosowania leków	Do progresji, zgonu lub zakończenia leczenia z innych przyczyn (np. zdarzenia niepożądane) Ocena na podstawie TTD z badania DESTINY-Breast04 (pacjenci HR+ i HR-) Modele parametrycznego przeżycia:				ChPL Enhertu, DESTINY-Breast04
	Parametr	Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia		
	Model	[redacted]	[redacted]		
	Parametr skali	[redacted]	[redacted]		
	Parametr kształtu	[redacted]	[redacted]		
Kolejne linie leczenia	u 63,1% pacjentów po progresji w grupie wnioskowanej technologii (oraz sacytuzumabu gowitekaniu) u 75,5% pacjentów po progresji w grupie chemioterapii				DESTINY-Breast04, założenia
	Lek	Znormalizowany odsetek z pominięciem leków		Dawkowanie	
		Grupa badana	Grupa kontrola		
Kapecytabina	19,9%	13,6%	1 250 mg/m ² pow. ciała p.o. x2 na dobę w dniach 1-14 cyklu 21-dniowego		

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)				Źródło
	Erybulina	0,0%	0,0%	1,4 mg mesylanu erybuliny (1,23 mg erybuliny) na m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	
	Gemcytabina	15,4%	17,7%	1 200 mg/m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	
	Paklitaksel	22,6%	15,0%	80 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień	
	Winorelbina	11,3%	21,1%	60 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień	
	Fulwestrant	14,5%	14,3%	500 mg na cykl	
	Epirubicyna	4,5%	4,1%	100 mg/m ² pow. ciała i.v. na cykl	
	Karboplatyna	8,6%	12,2%	400 mg/m ² pow. ciała i.v. na cykl	
	Tamoksyfen	3,2%	2,0%	20 mg/d	
Ryzyko zgonu	OS z badania DESTINY-Breast04 + ryzyko osoby z populacji generalnej Polski [46] Modele parametryczne przeżycia:				DESTINY-Breast04, założenia,
	Parametr	Trastuzumab derukstekan		Chemioterapia	
	Model				
	Parametr skali				
	Parametr kształtu				
Ryzyko progresji choroby	Modele parametryczne przeżycia:				DESTINY-Breast04, założenia
	Parametr	Trastuzumab derukstekan		Chemioterapia	
	Model				
	Parametr skali				
	Parametr kształtu				
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które występowały w badaniu DESTINY-Breast04 z częstotliwością wynoszącą co najmniej 2% w którejś z ramion badania oraz takie które są uznane za związane ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu				DESTINY-Breast04, ASCENT
	Zdarzenie niepożądane	Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia	Sacytuzumab gowitekanu	
	Zmniejszona liczba neutrofilii	7,60%	27,90%	51,16%	
	Niedokrwistość	30 (8,1%)	8 (4,7%)	7,75%	
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	24 (6,5%)	33 (19,2%)	10,08%	

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
	Zmniejszona liczba płytek krwi	19 (5,1%)	1 (0,6%)	0,78%
	Gorączka neutropeniczna	0,30%	2,30%	5,81%
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0,00%	4,10%	0,00%
	Mdłości	17 (4,6%)	0 (0%)	2,71%
	Neuropatia obwodowa	0,00%	2,30%	0,00%
	Zmniejszony apetyt	9 (2,4%)	2 (1,2%)	1,55%
	Zmęczenie	28 (7,5%)	8 (4,7%)	3,10%
	Astenia	1,90%	2,90%	0,78%
	Zwiększona aminotransferaza alaninowa	12 (3,2%)	14 (8,1%)	0,00%
	Zwiększona transaminaza asparaginianowa	3,20%	4,70%	0,00%
	Śródmiąższowa choroba płuc	12,10%	0,60%	0,00%
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	5,10%	0,00%	0,00%
	Zmniejszona liczba limfocytów	5,10%	2,90%	0,00%
	Zwiększone transferaza gamma-glutamylowa	1,90%	2,90%	0,00%
Neutropenia	6,20%	12,80%	0,00%	
Wagi użyteczności	Regresja liniowa uogólniona z efektami losowymi danych EG-5D			DESTINY-Breast04
		trastuzumab derukstekan (95% CI)	chemioterapia (95% CI)	
	Progresja			
	PFS			
Uwzględniono wpływ starzenia na jakość życia zgodnie z danymi dla populacji polskiej				
Koszt leków	Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy	
	Capecitabine	1 mg	0,0028 PLN	
	Eribulin	1 mg	2 511,3636 PLN	
	Gemcitabine	1 mg	0,0493 PLN	
	Paclitaxel	1 mg	0,3624 PLN	
	Nab-paclitaxel	1 mg	7,3100 PLN	
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków; Raport refundacyjny NFZ z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023; Uchwała NFZ Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024;				

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)		Źródło																							
	Sacituzumab govitecan	1 mg	19,2757 PLN	Komunikat DGL z dnia 22 maja 2024 roku;																						
	Vinorelbine	1 mg	2,0398 PLN																							
	Fulvestrant	1 mg	0,4161 PLN																							
	Epirubicin	1 mg	1,9496 PLN																							
	Carboplatin	1 mg	0,2174 PLN																							
	Tamoxifen	1 mg	0,0252 PLN																							
Koszt monitorowania	Chemioterapia: 93,28 PLN/cykl (5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” co 2 mies.) Program lekowy – Sacytuzumab govitekanu: 5.08.08.0000184 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu govitekanu” (4 845,00 PLN/rok) Program lekowy – Wnioskowana technologia: 5.08.08.0000014 „Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi” (3 273,00 PLN/rok)		Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ; Materiały do zlecenia AOTMiT nr 99/2022																							
Koszt podawania	Leki doustne: 5.08.05.0000172 „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”, 313 PLN/cykl Chemioterapia dożylna: 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557 PLN za dzień podania) Program lekowy – Sacytuzumab govitekanu: „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN za dzień podania) Program lekowy – Wnioskowana technologia: pierwsze podanie - „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN za dzień podania); kolejne podawania - 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” 108,16 PLN za dzień podania		Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL; Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ; Materiały do zlecenia AOTMiT nr 99/2022, założenia																							
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie niepożądane</th> <th>Koszt (NFZ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zmniejszona liczba neutrofilii</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Niedokrwistość</td> <td>417,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszenie liczby białych krwinek</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszona liczba płytek krwi</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gorączka neutropeniczna</td> <td>9 862,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa</td> <td>44,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Mdłości</td> <td>1 830,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>1 771,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszony apetyt</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Astenia</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenie niepożądane	Koszt (NFZ)	Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00 PLN	Niedokrwistość	417,00 PLN	Zmniejszenie liczby białych krwinek	75,00 PLN	Zmniejszona liczba płytek krwi	75,00 PLN	Gorączka neutropeniczna	9 862,00 PLN	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	44,00 PLN	Mdłości	1 830,00 PLN	Neuropatia obwodowa	1 771,00 PLN	Zmniejszony apetyt	75,00 PLN	Zmęczenie	75,00 PLN	Astenia	75,00 PLN	Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ; Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego, http://jgp.uhc.com.pl , Materiały do zlecenia AOTMiT nr 99/2022, założenia
Zdarzenie niepożądane	Koszt (NFZ)																									
Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00 PLN																									
Niedokrwistość	417,00 PLN																									
Zmniejszenie liczby białych krwinek	75,00 PLN																									
Zmniejszona liczba płytek krwi	75,00 PLN																									
Gorączka neutropeniczna	9 862,00 PLN																									
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	44,00 PLN																									
Mdłości	1 830,00 PLN																									
Neuropatia obwodowa	1 771,00 PLN																									
Zmniejszony apetyt	75,00 PLN																									
Zmęczenie	75,00 PLN																									
Astenia	75,00 PLN																									

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)		Źródło
	Zwiększona aminotransferaza alaninowa	75,00 PLN	
	Zwiększona transaminaza asparaginianowa	75,00 PLN	
	Śródmiąższowa choroba płuc	1 602,00 PLN	
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	2 952,00 PLN	
	Zmniejszona liczba limfocytów	75,00 PLN	
	Zwiększone transferaza gamma-glutamyłowa	75,00 PLN	
	Neutropenia	2 988,00 PLN	
Koszt dodatkowe opieki medycznej	Stan „PFS”: 183,64 PLN/cykl Stan „Progresja”: 142,42 PLN/cykl		Model oryginalny (dane brytyjskie, Katalogi NFZ założenia
Koszt opieki końca życia	446,71 PLN/zgon		Materiały do zlecenia AOTMiT nr 99/2022, założenia, założenia

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria	Enhertu	Chemioterapia	Różnica
Efekt (QALY)			
Koszty całkowite [tyś PLN]			
Koszt leków [tyś PLN]			
Pozostałe koszty [tyś PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria	Enhertu	Chemioterapia	Różnica
Efekt (QALY)			
Koszty całkowite [PLN]			
Koszt leków [tyś PLN]			
Pozostałe koszty [tyś PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Enhertu w miejsce chemioterapii jednoskładnikowej jest
 Oszacowany ICUR wyniósł

CMA

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria kosztu	Enhertu	Trodelvy	Koszty inkrementalne. Enhertu vs. Trodelvy
Koszt leku [tys. PLN]			
Pozostałe koszty			
Łącznie [PLN]			

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria kosztu	Enhertu	Trodelvy	Koszty inkrementalne. Enhertu vs. Trodelvy
Koszt leku [tys PLN]			
Pozostałe koszty			
Łącznie [PLN]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Enhertu w miejsce sacytuzumabu gowitekaniu (lek Trodelvy) jest

Należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca w ramach AE uwzględnił cenę sacytuzumabu gowitekanu (lek Trodelvy) oszacowaną na podstawie sprawozdania NFZ: „Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023” (CHB 3 469,626 PLN za opakowanie). CHB z obwieszczenia MZ ws. leków refundowanych dla Trodelvy wynosi 4922,64 PLN. W ramach CMA wnioskodawcy [REDACTED].

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 lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[REDACTED]

Cena ta jest [REDACTED] od wnioskowanej [REDACTED].

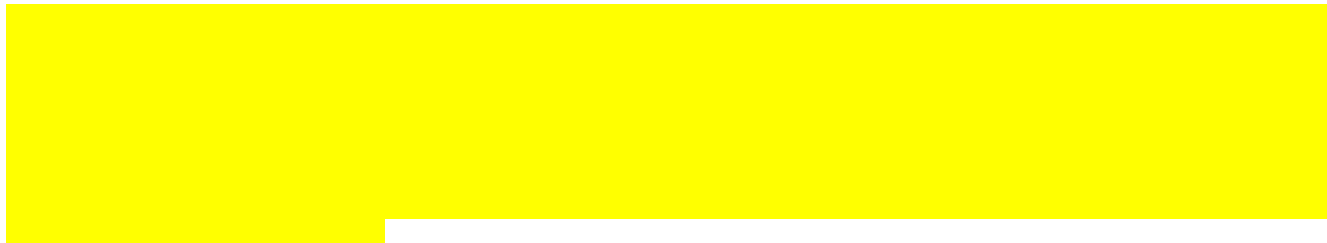
Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (w ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono badanie RCT - DESTINY-Breast04, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał dwa rodzaje analizy wrażliwości – scenariuszowa analiza wrażliwości i probabilistyczna analiza wrażliwości. Przeprowadzono je w wariantach [REDACTED]. Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziale 3.8 AE wnioskodawcy.

¹ 190 380 zł/QALY

Scenariuszowa analiza wrażliwości



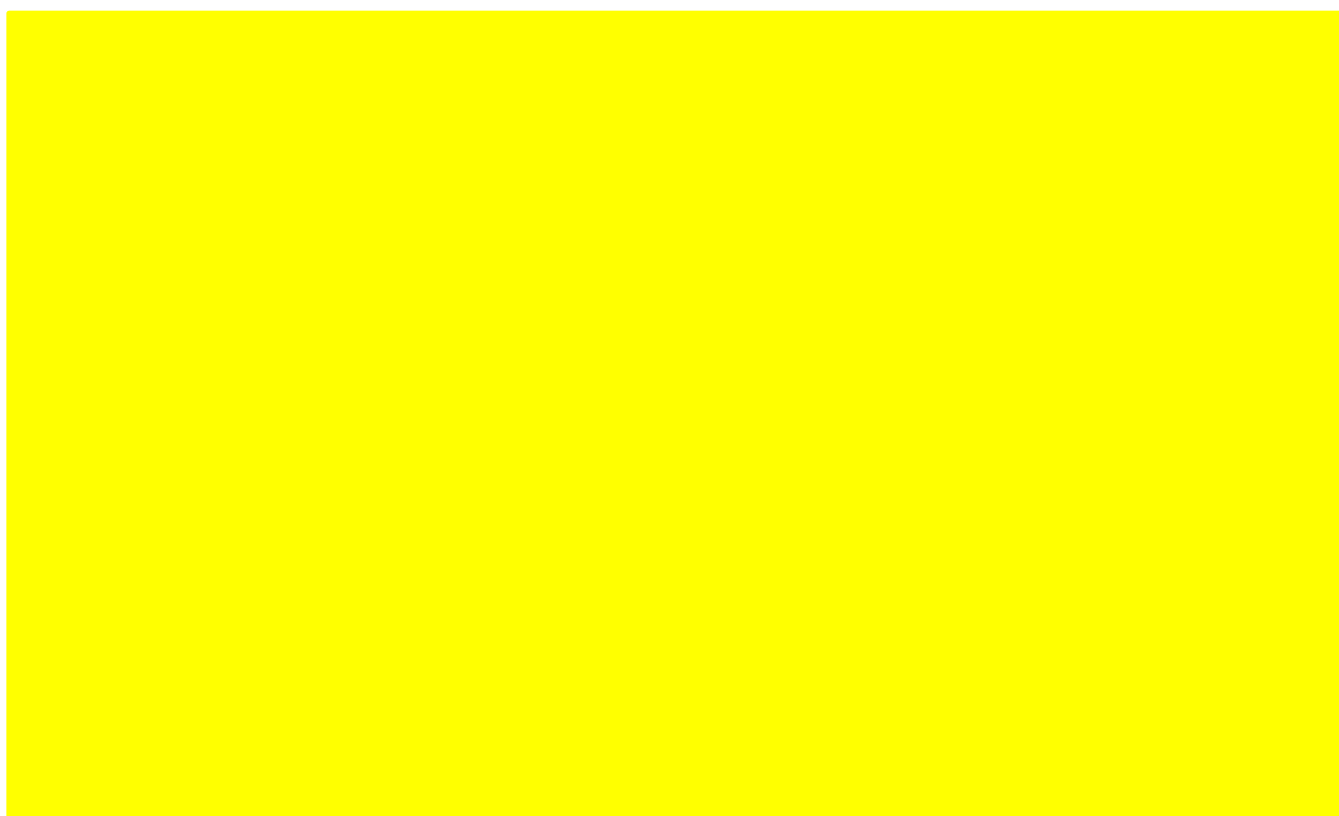
Rysunek 5. Diagram tornado.



Rysunek 6. Diagram tornado.



Rysunek 7. . Diagram tornado. [redacted]



Rysunek 8. Diagram tornado. [redacted].

Probabilistyczna analiza wrażliwości



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. 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	CUA została przeprowadzona względem jednolekowych schematów chemioterapii. CMA została przeprowadzona względem sacytuzumab gowitekanu. W AKL wykazano równorzędność terapeutyczną względem tego komparatora.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach CMA uwzględniono zdarzenia niepożądane dla sacytuzumab gowitekanu z badania ASCENT, którego wyniki nie zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	CUA - horyzont dożywni (20 lat) – CUA CMA – różnica kosztów w okresie terapii porównywanymi interwencjami, na [podstawie wyników badania DESTINY-Breast04
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

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak badań klinicznych bezpośrednio potwierdzających taką samą skuteczność, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii względem sacytuzumabu gowitekanu. Do ograniczeń badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w opracowaniu należą również pewne rozbieżności w populacji pacjentów włączonych do badania oraz populacji zgodnej wnioskiem refundacyjnym. (...)”
- „Innym ograniczeniem tej analizy było to, że niektóre dane wejściowe modelu były oparte na założeniach ze względu na brak danych z badań lub odpowiednich publikacji. Na przykład odsetek wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w kolejnych liniach został określony na podstawie danych z badania klinicznego.(...)”
- „Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych w długoterminowym horyzoncie czasowym). (...)”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotnie statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Po aktualizacji analiz, w modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad AWA, tj. Obwieszczenia z 17 czerwca 2024 r.

Głównym ograniczeniem AE jest brak szerokiego zakresu danych klinicznych dotyczących ocenianej populacji docelowej, w tym szczególnie:

- brak badań porównujących bezpośrednio trastuzumab derukstekan i sacytuzumab gowitekanu;
- brak alternatywnych źródeł danych dotyczących wartości parametrów użyteczności w populacji HER low – oceniana jedynie w badaniu DESTINY-Breast04.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są w większości prawidłowe. [REDACTED]

Testowano większość niepewnych parametrów modelu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez: podstawienie dla poszczególnych parametrów dozwolonych wartości skrajnych, testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizę formuł modelu. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

Nie zidentyfikowano alternatywnych źródeł danych dotyczących pacjentów z populacji docelowej wniosku, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji w celu zestawienia ich z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w celu znalezienia innych badań farmakoeconomicznych dotyczących ocenianego problemu decyzyjnego (zastosowanie Enhertu u pacjentów z HER low nowotworem piersi). Zidentyfikowano 8 publikacji opisujących oceny ekonomiczne Enhertu w analizowanym wskazaniu. W odnalezionych publikacjach liczba dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) mieściła się w zakresie od 0,31 do 0,794. W większości publikacji wykorzystano dane szcztane z wykresów Kaplana-Meiera, natomiast w AE wnioskodawcy uwzględniono indywidualne dane pacjentów. Wnioski odnalezionych analiz są zgodne z wnioskami AE wnioskodawcy. Krytyczne uwagi dotyczące ocenianego problemu decyzyjnego przedstawiono w raporcie CADTH i zaproponowali uwzględnienie:

- takich samych użyteczności stanów, niezależnie od interwencji;
- horyzontu czasowego 10 lat;
- przyjęcie TTD na poziomie PFS;

odsetka wykorzystania kolejnych linii leczenia w stanie „Progresja” na poziomie 80,3% w obydwu grupach

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowań CMA w AE wnioskodawcy dla komparatora sacytuzumabu gowitekanu (lek Trodelvy) przyjęto cenę upublicznią w raporcie refundacyjnym NFZ i obejmującym co najmniej częściowo RSS Trodelvy (patrz rozdz. 5.2.1 AWA).

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem w modelu AE wnioskodawcy

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano CUA dla porównania z jednolekowymi schematami chemioterapii oraz CMA dla porównania z sacytuzumabem gowitekanu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Enhertu w miejsce chemioterapii jednoskładnikowej jest Oszacowany ICUR wyniósł

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Enhertu w miejsce sacytuzumabu gowitekanu (lek Trodelvy) jest w wariacie bez RSS natomiast w wariacie stosowanie Enhertu w miejsce sacytuzumabu gowitekanu (lek Trodelvy) jest

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi:

[Redacted content]

[redacted]
Cena ta jest [redacted] od wnioskowanej [redacted]
[redacted].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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 elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była: ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu), w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy.

W scenariuszu istniejącym założono brak działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (brak finansowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu HER2-Low raka piersi ze środków publicznych).

W scenariuszu nowym założono dodanie do refundacji trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu. Pacjenci z populacji docelowej są do niego stopniowo włączani i przejmują udziały dotychczasowych schematów terapii.

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się liczebnością populacji.

W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono również deterministyczną analizę wrażliwości m.in. dla parametrów: brak korekty połowy cyklu, 100% wykorzystanie Enhertu (teoretyczny scenariusz), zachorowania wg danych NFZ, alternatywne rozkłady TTD – Enhertu.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji z rakiem piersi na podstawie danych z KRN w latach 1999 – 2020. W kolejnych latach uwzględniono model regresji liniowej.

Uwzględniono odsetek występowania HER2- raka piersi w zależności od statusu receptorów hormonalnych na podstawie danych amerykańskich z bazy SEER 2023 (lata 2016-2020, populacja biała), częściowo potwierdzonych z doniesieniami z Polski (publikacje Rogoża-Janiszewska 2021 i Biesaga 2021).

Na podstawie danych KRN z 2010 i 2016 roku określono odsetki raka piersi zaawansowanego miejscowo (guz ograniczony do narządu), zaawansowanego regionalnie (zajęte regionalne węzły chłonne) i uogólnionego (przerzuty odległe) w momencie zachorowania. Przeprowadzono ekstrapolację tych danych na horyzont czasowy analizy. W analizach uwzględniono średnią z udziału ekstrapolowanego na lata 2023 – 2025. Dla wariantów skrajnych uwzględniono dane z 2023 i 2025 roku.

Następnie na podstawie licznych publikacji (odnośniki do publikacji znajdują się w rozdziale 2.5.2 AWB wnioskodawcy) oszacowano odsetek HER2-Low raka piersi wśród pacjentów z HER2- rakiem piersi.

Na podstawie powyższych informacji określono liczbę zachorowań na raka piersi w stanach „miejscowy”, „regionalny” i „uogólniony”, osobno dla typów HR-/HER2-Low oraz HR+/HER2-Low.

W kolejnym kroku przeprowadzono modelowanie, w którym uwzględniono: średnie roczne ryzyko zgonu osoby z populacji ogólnej w wieku 55-64 lat, określone na podstawie średniego 5-letniego ryzyka zgonu kobiety z populacji ogólnej Polski (0,84%). W obliczeniach uwzględniono zależną od wieku liczbę zachorowań na raka piersi w 2019 roku wg KRN oraz względne 5-letnie przeżycie chorego na raka piersi (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji ogólnej) w zależności od typu raka piersi (rak piersi potrójnie ujemny lub HER2-/HR+) i lokalizacji raka (miejscowy, regionalny, uogólniony) wg SEER 2023 (populacja biała, lata 2013-2019), w celu określenia średniego rocznego ryzyka zgonu chorego na raka piersi.

W obliczeniach pominięto ryzyko nawrotu nieodległego.

W ramach oszacowania populacji w AWB wnioskodawcy przyjęto, że:

Przyjęto, że większość pacjentów spełnia pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego.

Udziały

W AWB wnioskodawcy stopień wykorzystania wnioskowanej technologii w scenariuszu nowym w leczeniu w leczeniu HER2+ raka piersi przyjęto na podstawie doświadczeń wnioskodawcy z polskiego rynku sprzedaży refundowanych leków oraz opinii dr J. Streb (średnio 50% wszystkich pacjentów). Uwzględniono stosowanie trastuzumabu derukstekanu u docelowo [] pacjentów z analizowanej populacji [].

Uwzględniono liniowy wzrost stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii, osiągając docelowy poziom w drugim roku horyzontu czasowego (w pierwszym roku przewidziano osiągnięcie połowy docelowego wykorzystania).

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe, różnicujące porównywane technologie:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt monitorowania leczenia,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt dodatkowej opieki medycznej,
- koszt opieki końca życia.

Koszty w AWB wnioskodawcy są spójne z przyjętymi w AE i zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. 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]

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted] [mIn PLN]		Perspektywa NFZ [redacted] [mIn PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. 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?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dot. zmian w analizowanym rynku leków przyjęto na podstawie doświadczeń wnioskodawcy z polskiego rynku sprzedaży refundowanych leków oraz opinii dr J. Streb (średnio 50% wszystkich pacjentów).
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?	?	Do tej pory w sytuacji refundacyjnej nie wyróżniano populacji o niskiej ekspresji HER2 zatem na podstawie danych NFZ nie jest możliwe oszacowanie liczebności populacji wnioskowanej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy. Nie pokrywa natomiast zużycia oszacowanego w ramach analizy z uwzględnieniem wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 68 scenariuszy.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. (...)”
- „ (...) Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1. AWB wnioskodawcy). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących HER2-Low raka piersi w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych z innych krajów lub danych międzynarodowych, oraz przyjęcie pewnych założeń.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

Największym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących HER2-Low raka piersi.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono oszacowania dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli [REDACTED]

Tabela 27. Całkowite koszty inkrementalne dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego [REDACTED]

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne [REDACTED]) [mln PLN]	
	I rok	II rok
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Całkowite koszty inkrementalne [REDACTED] wyniosły w wariantcie podstawowym [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy. W wariantcie minimalnym koszty te wyniosły [REDACTED] w I roku analizy i [REDACTED] w II roku. W wariantcie maksymalnym całkowite koszty inkrementalne wyniosły [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowo w AWB wnioskodawcy przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości (rozdz. 2.9 i 3.3 AWB wnioskodawcy). Testowano zmienność m.in. dla parametrów:

- 100% wykorzystanie Enhertu,
- okres od diagnozy raka do włączenia do populacji docelowej (+/- 12 miesięcy),
- uwzględnienie erybuliny i nab-paklitakselu (brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu).

Szczegółowe założenia i wyniki [REDACTED] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Zestawienie przykładowych zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy [REDACTED]

Opis scenariusza	Liczba leczonych pacjentów		Wynik BIA [mln PLN]	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Analiza podstawowa (wariant prawdopodobny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
100% wykorzystanie Enhertu (teoretyczny scenariusz – wariant prawdopodobny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
100% wykorzystanie Enhertu (teoretyczny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

scenariusz – wariant minimalny)				
Okres od diagnozy raka do włączenia do populacji docelowej +12 miesięcy (wariant prawdopodobny)	■	■	■	■
Uwzględnienie erybuliny i nab-paklitakselu (wariant prawdopodobny)	■	■	■	■

W tabeli przedstawiono zmienne, które najbardziej wpłynęły na analizę [REDAKTOWANE]. Największy spadek obciążeń budżetowych w I i II roku analizy zaobserwowano w wariantach:

- okres od diagnozy raka do włączenia do populacji docelowej +12 miesięcy (wariant prawdopodobny) – spadek o [REDAKTOWANE];
- uwzględnienie erybuliny i nab-paklitakselu (wariant prawdopodobny) – spadek o [REDAKTOWANE].

Największy wzrost obciążeń budżetowych w I i II roku analizy zaobserwowano przy teoretycznym założeniu 100% wykorzystania Enhertu u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. Dla wariantu prawdopodobnego zaobserwowano wzrost o [REDAKTOWANE], a dla wariantu minimalnego – wzrost o [REDAKTOWANE].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDAKTOWANE] będzie wiązało się ze [REDAKTOWANE].

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących HER2-Low raka piersi.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W AR wnioskodawcy zaproponowano:

1. Wynegocjowanie redukcji kosztów wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej, przy czym redukcja kosztów została ustalona na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w latach 2017-2022, czyli 15%.
2. Objęcie refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z obniżeniem ceny, która zapewnia zmniejszenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25%. Będzie to zgodne z redukcją ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej oraz minimalną redukcją kosztów leków szpitalnych obserwowaną po wprowadzeniu nowych produktów leczniczych do grupy limitowej w ostatnich latach.

W AR wnioskodawcy uwzględniono wprowadzenie leków biopodobnych i generycznych do Wykazu leków refundowanych w pierwszym obwieszczeniu Ministra Zdrowia, opublikowanym co najmniej 3 miesiące przed zakończeniem ochrony leków oryginalnych (uwzględniono możliwe opóźnienia związane z procesami administracyjnymi).

Wnioskodawca oszacował wielkość możliwych do wygenerowania oszczędności, wynikających z zastosowania powyższych rozwiązań, na [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Enhertu (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu leczenia chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *HER2-low*), [redacted], 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 dnia 05.07.2024r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Enhertu, trastuzumab deruxtecan, HER2-low. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2023 i G-BA 2023) i 1 rekomendację negatywną (NICE 2024). W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (CADTH 2023 i SMC 2023). Odnaleziono również informację AWMSG 2024, w której wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. Dodatkowo odnaleziono również informację NCPE 2023, w której wskazano, iż na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla Enhertu (trastuzumab derukstekan)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 (Wielka Brytania) Final draft	Rekomendacja negatywna W rekomendacji wskazano na brak wystarczających dowodów, aby przeprowadzić wiarygodne porównanie trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitkanu. Ponadto najbardziej prawdopodobne wg NICE oszacowania efektywności kosztowej przekraczają górny próg, który NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS (National Health Service).
AWMSG 2024 (Walia)	Wyłączone z oceny ze względu na ocenę NICE.
NCPE 2023 (Irlandia)	Na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu na podstawie proponowanej ceny w stosunku do SoC.
CADTH 2023 (Kanada)	Rekomendacja pozytywna – warunkowa: CADTH wskazuje, że lek Enhertu powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany przez klinicystów z doświadczeniem i wiedzą specjalistyczną w leczeniu zaawansowanego raka piersi w specjalistycznych ośrodkach, jeśli nie jest stosowany z innymi terapiami przeciwnowotworowymi i gdy koszt Enhertu zostanie obniżony. Jako uzasadnienie CADTH wskazał m.in. na pochodzące z badania DESTINY-Breast04 dowody skuteczności leku Enhertu.
SMC 2023 (Szkocja)	Rekomendacja pozytywna- warunkowa Komisja powołuje się na badanie DESTINY-Breast04. W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy trastuzumab derukstekan znacząco poprawił PFS w porównaniu z chemioterapią jednoskładnikową u pacjentów z HER2-low, hormonozależnym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali jedną lub dwie linie wcześniejszej chemioterapii w stadium przerzutowym. Warunkiem rekomendacji pozytywnej jest cena nie wyższa niż zaproponowana.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2023 (Francja) Rekomendacja na wczesny dostęp	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Komisja wydała pozytywną opinię dot. pozwolenia na wczesny dostęp do leku Enhertu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi o niskim poziomie HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-), w stadium przerzutowym, lub u których wystąpił nawrót choroby. Pacjenci z ekspresją receptora hormonalnego (HR) powinni otrzymać co najmniej 1 linię chemioterapii i nie kwalifikować się już do dalszej terapii hormonalnej.
G-BA 2023 (Niemcy)	<u>Rekomendacja pozytywna</u> G-BA wydało pozytywną opinię z zaznaczeniem oczekiwania na dojrzałe dane.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	[redacted]	■
Belgia	■	[redacted]	■
Bułgaria	■	[redacted]	■
Chorwacja	■	[redacted]	[redacted]
Cypr	■	[redacted]	■
Czechy	■	[redacted]	[redacted]
Dania	■	[redacted]	■
Estonia	■	[redacted]	[redacted]
Finlandia	■	[redacted]	■
Francja	■	[redacted]	[redacted]
Grecja	■	[redacted]	■
Hiszpania	■	[redacted]	■
Irlandia	■	[redacted]	[redacted]
Islandia	■	[redacted]	[redacted]
Królestwo Niderlandów	■	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	■	[redacted]	[redacted]
Litwa	■	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	■	[redacted]	■
Łotwa	■	[redacted]	[redacted]
Malta	■	[redacted]	[redacted]
Niemcy	■	[redacted]	■
Norwegia	■	[redacted]	[redacted]
Portugalia	■	[redacted]	[redacted]
Rumunia	■	[redacted]	■
Słowacja	■	[redacted]	[redacted]
Słowenia	■	[redacted]	■
Szwajcaria	■	[redacted]	[redacted]
Szwecja	■	[redacted]	■
Węgry	■	[redacted]	[redacted]
Włochy	■	[redacted]	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Enhertu [redacted]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.03.2024 r., znak PLR.4500.2306.2023.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 27.03.2024 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 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enhertu, trastuzumab deruxtecán, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1, fiolka, GTIN: 04260161043629

w ramach programu lekowego: B.9.FM "Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)". Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.05.2024 r., znak OT.423.1.28.2024.3.MC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.06.2024 r. pismem znak PLR.4500.2306.2023.23.PBA z dnia 17.06.2024 r.

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwijają się miejscowo w piersi oraz dają przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet.

Zespół najwyższej predyspozycji wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, co odpowiada ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56–84%.

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich (np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci chorej. Jeśli chora żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

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%.

Tradycyjnie rozróżnia się raki piersi HER2-dodatnie i HER2-ujemne przy zastosowaniu dwóch metod:

- oceny ekspresji HER2 za pomocą testów immunohistochemicznych (IHC);
- amplifikacji genu HER2 za pomocą hybrydyzacji in situ (ISH), w tym fluorescencyjnej (FISH).

Guzy z wynikiem IHC 0, 1+ oraz z wynikiem IHC 2+/ISH – uznawane są za nowotwory HER2-ujemne, podczas gdy guzy z wynikiem +3 w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 (wynikiem ISH +) są uznawane za guzy HER2-dodatnie.

Badania wykazały, że na błonie komórkowej raków piersi z oceną IHC 1+ i 2+ występuje od 100 000 do 500 000 cząsteczek receptora HER2, w porównaniu z ponad dwoma milionami na błonie komórkowej raków z punktacją IHC 3+. Chociaż obecnie klasyfikowane są jako HER2-ujemne, te raki piersi wykazujące wynik IHC 1+ lub 2+ dla ekspresji HER2 i pozbawione amplifikacji HER2 (FISH-ujemne) nadal wykazują ekspresję HER2, aczkolwiek na znacznie niższym poziomie. Obecnie nie ma formalnych definicji raków piersi o niskiej ekspresji HER2.

Alternatywne technologie medyczne

Chemioterapia jednolekowa z wyboru klinicysty (kapecytabina, gemcytabina, paklitaksel) oraz w populacji HR-sacytuzumab gowitekanu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (DESTINY-Breast04), porównujące T-DXd z CHT. Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej dla ocenianej technologii medycznej.

Wyniki analizy z badania DESTINY-Breast04 przedstawione w publikacjach pełno tekstowych, wykazują na występowanie IS różnicy na korzyść T-DXd względem CHT dla punktów końcowych PFS:

- w subpopulacji HR+ redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 49% [HR=0,51 (95%CI: 0,40-0,64) $p<0,001$]. Mediana PFS dla T-DXd wyniosła 10,1 (95% CI: 9,5-11,5) msc., dla CHT 5,4 (95% CI: 4,4-7,1)
- w populacji ogólnej redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 50% [HR=0,50 (95%CI: 0,40-0,63) $p<0,001$]. Mediana PFS dla T-DXd wyniosła 9,9 (95% CI: 9,0-11,3) msc., dla CHT 5,1 (95% CI: 4,2-6,8)
- w populacji HR- redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 54% [HR=0,46 (95%CI: 0,24-0,84) $p<0,001$]. Mediana PFS dla T-DXd wyniosła 8,5 (95% CI: 4,3-11,7) msc., dla CHT 2,9 (95% CI: 1,4-5,1)

oraz OS:

- w subpopulacji HR+ redukcję ryzyka zgonu o 36% [HR=0,64 (95%CI: 0,48-0,86) $p=0,003$]. Mediana OS dla T-DXd wyniosła 23,9 (95% CI: 20,8-24,8) msc., dla CHT 17,5 (95% CI: 15,2-22,4)
- w populacji ogólnej redukcję ryzyka zgonu o 36% [HR=0,64 (95%CI: 0,49-0,84) $p=0,001$]. Mediana OS dla T-DXd wyniosła 23,4 (95% CI: 20,0-24,8) msc., dla CHT 16,8 (95% CI: 14,5-20,0)
- w populacji HR- redukcję ryzyka zgonu o 52% [HR=0,48 (95%CI: 0,24-0,95) $p<0,05$]. Mediana OS dla T-DXd wyniosła 18,2 (95% CI: 13,6-NR) msc., dla CHT 8,3(95% CI: 5,6-20,6)

W ramach analizy dotyczącej odpowiedzi na leczenie w populacji HR+ stwierdzono istotną statystycznie przewagę T-DXd nad CHT, na korzyść pacjentów, we wszystkich opisanych powyżej w tabeli punktach końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie. W populacji ogólnej wykazano istotną statystycznie przewagę T-DXd we wszystkich punktach poza jednym – nie stwierdzono różnicy w częstości osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie. W subpopulacji HR- przewagę T-DXd stwierdzono w częstości osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu DESTINY-Breast04 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów z badania tj. 371 pacjentów z grupy badanej oraz 172 pacjentów z grupy kontrolnej. 99,5% pacjentów z grupy T-DXd oraz 98,3% pacjentów z grupy CHT doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść T-DXd stwierdzono w częstości raportowania TEAE ≥ 3 stopnia, TEAE prowadzących do przerwania dawkowania leku, TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do przerwania dawkowania leku, TEAE prowadzących do redukcji dawki leku oraz TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do redukcji dawki leku.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, IS częściej w grupie T-DXd niż w grupie CHT raportowano anemię, trombocytopenię, nudności, wymioty, zaparcia oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania objawiające się poprzez obniżenie apetytu. Rzadziej natomiast stwierdzano neutropenię oraz leukopenię w grupie T-DXd.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano CUA dla porównania z jednolekowymi schematami chemioterapii oraz CMA dla porównania z sacytuzumabem gowitekanu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Enhertu w miejsce chemioterapii jednoskładnikowej jest [redacted] Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Enhertu w miejsce sacytuzumabu gowitekanu (lek Trodelvy) jest w wariancie [redacted] natomiast w wariancie [redacted] stosowanie Enhertu w miejsce sacytuzumabu gowitekanu (lek Trodelvy) jest [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi:

[REDACTED]

Cena ta jest [REDACTED] od wnioskowanej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1082.2 Trastuzumab derukstekan”.

W trakcie ustalania liczebności populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał m.in. dane z KRN, amerykańskiej bazy SEER 2023, publikacje Rogoża-Janiszewska 2021 i Biesaga 2021, [REDACTED], [REDACTED], dane z badania DESTINY-Breast04 oraz [REDACTED] i publikację Jiang 2022.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2023 i G-BA 2023) i 1 rekomendację negatywną (NICE 2024). W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (CADTH 2023 i SMC 2023). Odnaleziono również informację AWMSG 2024, w której wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. Dodatkowo odnaleziono również informację NCPE 2023, w której wskazano, iż na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii.

Uwagi dodatkowe

Brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Biesaga 2021	Biesaga B., Janecka-Widła A., et al., Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland, 2021, https://doi.org/10.1186/s13027-021-00405-z
Jiang 2022	Jiang C., Perimbeti S., et al., Clinical outcomes of de novo metastatic HER2-low breast cancer: a National Cancer Database Analysis, 2022, https://doi.org/10.1038/s41523-022-00498-8
Modi 2022	Modi S., Jacot W., et al., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer N Engl J Med. 2022 July 07; 387(1): 9–20. doi:10.1056/NEJMoa220369
Narayan 2023	Narayan P., Dilawari A., et al., US Food and Drug Administration Approval Summary: Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Unresectable or Metastatic Breast Cancer, Journal of Clinical Oncology vol 41 issue 11, 2023
Rogoża-Janiszewska 2022	Rogoża-Janiszewska E., Malińska K., et al., Prevalence of germline TP53 variants among early-onset breast cancer patients from Polish population, 2020, https://doi.org/10.1007/s12282-020-01151-7
Rugo 2023	Rugo H. H., Jacot W., et al., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): A detailed safety analysis of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 trial, ESMO open vol 8 issue 1S4, 2023

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AGO 2023	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, 2023
ASCO 2024	American Society of Clinical Oncology, Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource–Stratified Guideline, 2024
CADTH 2023	Canadian Journal of Health Technologies, CADTH Reimbursement Recommendation Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu), July 2023, Volume 3, Issue 7
G-BA 2023	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Trastuzumab Deruxtecan (New Therapeutic Indication: Breast Cancer, HER2-low, Unresectable or Metastatic, Pretreated), 2023
HAS 2023	Haute Autorité de santé, trastuzumab déruxtécán, ENHERTU 100 mg, Poudre pour solution à diluer pour perfusion, Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce, 2023
JBCS 2024	Hattori, M., Honma N., et al., Trastuzumab deruxtecan for human epidermal growth factor receptor 2-low advanced or metastatic breast cancer: recommendations from the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines, 2024
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Breast Cancer Version 2.2024 — March 11, 2024
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-low metastatic or unresectable breast cancer after chemotherapy, Final draft guidance, 2024
PTOK 2020	Jassem J., Krzakowski M., et al., Rak piersi, WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO, 2020
SMS 2023	The Scottish Medicines Consortium, trastuzumab deruxtecan powder for concentrate for solution for infusion (Enhertu), Daiichi Sankyo UK Ltd, SMC2608, 2023

Pozostałe publikacje

ChPL Enhertu	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enhertu
--------------	--

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], [redacted], Kraków, czerwiec 2024;
- Załącznik 6. Uzupelnienie danych klinicznych, dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], [redacted], Kraków maj-czerwiec 2024,
- Załącznik 7. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [redacted], [redacted].