



Rekomendacja nr 75/2024

z dnia 22 lipca 2024 r.

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego wydatki płatnika publicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy leku Enhertu (trastuzumab derukstekan, T-DXd) w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 (ang. *HER2-low*), [redacted]. T-DXd jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.9. w terapii przedoperacyjnego lub pooperacyjnego anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi. Aktualnie pacjenci we wnioskowanym wskazaniu w zależności od obowiązującego obecnie w refundacji podtypu nowotworu mają dostęp do jednolekowej chemioterapii (CHT) i sacytuzumab gowitekanu.

W ocenie klinicznej dla porównania wnioskowanej technologii względem CHT pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania DESTINY-Breast04, natomiast z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących T-DXd z sacytuzumabem gowitekanu [redacted].

Podsumowując analiza wyników badania DESTINY-Breast04 dla mediany okresu obserwacji - 18,4 miesiący wykazała istotny wpływ ocenianej technologii na redukcję o 50% ryzyka progresji choroby lub zgonu (PFS; pierwszorzędowy punkt końcowy) (mediana PFS dla T-DXd była dłuższa o 4,8 miesiąca względem CHT), redukcję ryzyka zgonu o 36% (mediana przeżycia całkowitego (OS) dla T-DXd była dłuższa o 6,6 miesiąca względem CHT). W grupie T-DXd vs CHT uzyskano ponad trzykrotnie wyższy odsetek pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w obrębie jakości życia odnotowano w pomiarach wg kwestionariusza QLQ-C30 (czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia mierzonej jako globalny stan zdrowia (GHS); czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz nasilenia bólu), QLQ-BR23 (czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w zakresie objawów) i EQ-5D-5L (czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia).

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie T-DXd w porównaniu z CHT wiązało się ze statystycznie istotną, wyższą szansą wystąpienia TEAE, czyli zdarzenia niepożądanego zaistniałego w czasie leczenia. 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.

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływa ograniczona ilość dowodów (jedno badanie kliniczne oraz). Ponadto w badaniu DESTINY-Breast04 randomizowano nieliczną populację stanowiącą populację HR-, a także nie były dostępne pełne dane dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza kosztów użyteczności wykazała, że terapia T-DXd jest od CHT niezależnie od uwzględnienia . Oszacowany ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji i wynosi . Analiza minimalizacji kosztów wskazuje, że zastosowanie T-DXd w miejsce sacytuzumabu gowitekanu , jednak w tym przypadku istnieje niepewność

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie płatnika w wariantach odpowiednio w I i II roku refundacji. Niepewność oszacowań wynika przede wszystkim z wątpliwości dotyczących liczebności populacji docelowej.

Odnalezione rekomendacje nie są do końca jednoznaczne. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo (CADTH 2023 i SMC 2023) wskazywano, na dowody skuteczności z badania DESTINYBreast04, a warunki w szczególności dotyczyły kwestii finansowych. W negatywnej (NICE 2024) podnoszono brak wystarczających dowodów, aby przeprowadzić wiarygodne porównanie trastuzumab deruxtekan z sacytuzumab gowitekan, a także na brak efektywności kosztowej. Pozytywna rekomendacja HAS 2023 dotyczy pozwolenia na wczesny dostęp do leku Enhertu natomiast G-BA 2023 zaznaczyło, że oczekuje na dojrzałe dane z badań.

Przedmiot wniosku

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

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1082.2 Trastuzumab derukstekan.

Problem zdrowotny

Rak piersi/sutka (ICD-10: C50) jest złośliwym nowotworem, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwija się miejscowo i może dawać przerzuty do węzłów chłonnych (najczęściej węzłów pachowych) i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości, mózgu). Obecność receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) lub HER2 wpływa na rozwój komórek nowotworowych.

Na podstawie oceny ekspresji HER2 [testy immunohistochemicznych (IHC)] oraz amplifikacji genu HER2 [hybrydyzacja in situ (ISH), w tym fluorescencyjnej (FISH)] aktualnie nowotwory klasyfikuje się jako HER2-dodatnie (wyniki IHC3+, IHC2+/ISH+) i HER2-ujemne (IHC0, IHC1+, IHC2+/ISH-). Niska ekspresja HER2 (HER2-low) nie ma obecnie formalnej definicji niemniej przyjmuje się, że występuje w przypadku gdy ocena za pomocą IHC wynosi 1+ lub 2+ bez amplifikacji genu HER2.

Rokowanie w raku piersi 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%.

Według danych NFZ w 2023 r. w ramach programu lekowego B.9 u 13 968 pacjentów refundowana była chemioterapia (kapecytabina, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina) i sacytuzumab gowitekanu. Wnioskowane wskazanie dotyczy węższej grupy chorych, jednak na podstawie danych NFZ nie jest możliwe jej oszacowanie ponieważ do tej pory w refundacji nie była wyróżniona populacja HER2-low.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej za komparator dla wnioskowanej technologii uznano: chemioterapię jednolekową (kapecytabina, winorelbina, gemcytabina, paklitaksel) i sacytuzumab gowitekan (lek: Trodelvy).

Wybór komparatora uznaje się za zasadny i zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trastuzumab derukstekan (T-DXd) jest koniugatem przeciwciała monoklonalnego (humanizowanej immunoglobuliny IgG1 anty-HER2) z lekiem cytotoksycznym (derukstekanu). Funkcją przeciwciała jest wiązanie się z receptorem HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni komórek nowotworowych, gdzie następnie dochodzi do uwolnienia derukstekanu, uszkodzenia DNA i apoptotycznej śmierci komórki nowotworowej. T-DXd charakteryzuje się również efektem „bystander anti-tumor”, co oznacza, że derukstekan przenika do innych sąsiednich komórek, które nie muszą być HER2+, ale powinny być także zniszczone.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu (Trastuzumab derukstekan; T-DXd) w monoterapii jest wskazany m.in. 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 (rejestracja wskazania 23 stycznia 2023 r.).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do głównej części opisowej analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) z jednolekową chemioterapią (CHT), w rozpatrywanej populacji pacjentów włączono jedno badanie pierwotne:

- DESTINY-Breast04 – wielośrodkowe, otwarte, randomizowane z 2 grupami równoległymi badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo T-DXd z CHT (wybór klinicysty z 5 opcji: erybuliny, kapecytabiny, gemcytabiny, paklitakselu lub nab-paklitakselu). Pacjenci dorośli z potwierdzonym w badaniu patologicznym rakiem piersi: nieresekcyjnym lub przerzutowym, 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. W badaniu wyróżniono dwie subpopulacje rak piersi HR+ lub HR (po włączeniu około 60 pacjentów HR-, dalsza rekrutacja była ograniczona wyłącznie do pacjentów z HR+). Liczba pacjentów populacja ogólna N=557 (Grupa T-DXd n=373 (w tym z HR+¹ 331), CHT n=184 (w tym HR+ 163). Mediana okresu obserwacji - 18,4 miesiąca (95% CI: 17,7; 18,9). Ocena ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration – ROB2: w jednej domenie [zaślepienie uczestników i personelu medycznego (...)] jako wysokie/niejasne, w jednej [zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (...)] jako niskie/niejasne, a w pozostałych pięciu jako niskie.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących trastuzumab derukstekan względem sacytuzumab gowitekan

Odnaleziono jedno badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (Pereira 2024).

Wszystkie pozostałe badania włączone do analizy wnioskodawcy omówiono w Analizie Klinicznej (AKL).

Skuteczność kliniczna

T-DXd vs CHT (DESTINY-Breast04)

Istotną statystycznie (IS) przewagę na korzyść T-DXd względem CHT osiągnięto m.in. dla punktów końcowych:

- PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy):
 - populacja ogólna (HR+ i HR-)²: HR=0,50 (95%CI: 0,40-0,63) p<0,001. Mediana PFS w ocenie BICR³ dla: T-DXd 9,9 msc. (95% CI: 9,0-11,3), CHT 5,1 msc. (95% CI: 4,2-6,8);
 - subpopulacja HR+: HR=0,51 (95%CI: 0,40-0,64) p<0,001]. Mediana PFS w ocenie BICR dla: T-DXd 10,1 msc. (95% CI: 9,5-11,5), CHT 5,4 msc. (95% CI: 4,4-7,1);

¹ HR+ - rak z ekspresją receptorów hormonalnych

² HR+ - rak z ekspresją receptorów hormonalnych; HR- - rak bez ekspresji receptorów hormonalnych

³ BICR: zamaskowana, niezależna, centralna ocena (ang. Blinded independent central review)

- subpopulacja HR-: HR=0,46 (95%CI: 0,24-0,84) p<0,001]. Mediana PFS w ocenie BICR dla: T-DXd 8,5 msc. (95% CI: 4,3-11,7), CHT 2,9 msc. (95% CI: 1,4-5,1);
- OS:
 - populacja ogólna: HR=0,64 (95%CI: 0,49-0,84), p=0,001. Mediana OS w ocenie BICR dla: T-DXd 23,4 msc. (95% CI: 20,0-24,8), CHT 16,8 msc. (95% CI: 14,5-20,0);
 - subpopulacja HR+: HR=0,64 (95%CI: 0,48-0,86), p=0,003. Mediana w ocenie BICR OS dla: T-DXd 23,9 msc. (95% CI: 20,8-24,8), CHT 17,5 msc. (95% CI: 15,2-22,4);
 - subpopulacja HR-: HR=0,48 (95%CI: 0,24-0,95), p<0,05. Mediana w ocenie BICR OS dla: T-DXd 18,2 msc. (95% CI: 13,6-nieemożliwe do oszacowania), CHT 8,3 msc. (95% CI: 5,6-20,6);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR):
 - populacja ogólna [% pacjentów]: 52,3% (195/373) T-DXd vs 16,3% (30/184), RB=3,21 (95% CI: 2,31; 4,54), p<0,05;
 - subpopulacja HR+ [% pacjentów]: 52,6% (175/333) T-DXd vs 16,3% (27/166) CHT; RB=3,23 (95% CI: 2,28; 4,66), p<0,05;
 - subpopulacja HR- [% pacjentów]: 50% (20/40) T-DXd vs 16,7% (3/18) CHT; RB=3,00 (95% CI: 1,18; 8,87), p<0,05;
- Wskaźnik uzyskania kontroli choroby (odsetek pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, stabilizację choroby):
 - populacja ogólna [% pacjentów]: 87,1% (325/373) T-DXd vs 65,8% (121/184), RB=1,32 (95% CI: 1,19; 1,49), p<0,05;
 - subpopulacja HR+ [% pacjentów]: 88% (293/333) T-DXd vs 66,3% (110/166) CHT; RB=1,33 (95% CI: 1,19; 1,51), p<0,05;
- Korzyść kliniczna (odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową lub stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tygodnie):
 - populacja ogólna [% pacjentów]: 70,2% (262/373) T-DXd vs 33,7% (62/184), RB=2,08 (95% CI: 1,70; 2,60), p<0,05;
 - subpopulacja HR+ [% pacjentów]: 71,2% (237/333) T-DXd vs 34,3% (57/166) CHT; RB=2,07 (95% CI: 1,68; 2,61), p<0,05.
 - subpopulacja HR- [% pacjentów]: 62,5% (25/40) T-DXd vs 27,8% (5/18) CHT; RB=2,25 (95% CI: 1,15; 5,15), p<0,05.

Ponadto w zakresie jakości (QoL) związanego ze zdrowiem, która badana była w populacji ogólnej (HR+ i HR-), wyniki IS pomiędzy grupami do 39 cyklu leczenia w grupie badanej i do 21 cyklu w grupie kontrolnej osiągnięto w czterech punktach końcowych związanych z QoL, tj. czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia kwestionariusz QLQ-C30⁴ [mediana dla globalnego stanu zdrowia (GHS) 14,1 mies. T-DXd vs 5,9 mies. CHT; HR=0,56 (95% CI 0,44; 0,71); p<0,05] czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w zakresie funkcjonowania fizycznego kwestionariusz QLQ-C30 [mediana 18,7 mies. T-DXd vs 6,8 mies. CHT; HR=0,46 (95%CI 0,36; 0,60); p<0,05] oraz nasilenia bólu kwestionariusz QLQ-C30 [mediana 18,7 mies. T-DXd vs 5,8 mies. CHT; HR=0,38 (95%CI 0,29; 0,49); p<0,05]; czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w zakresie objawów ocenianych w kwestionariuszu QLQ-BR23⁵ [mediana 18,3 mies. T-DXd vs 8,8 mies. CHT; HR=0,57 (95%CI 0,44;

⁴ QLQ-C30: 30-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia, opracowany przez European Organization for Research and Treatment of Cancer

⁵ QLQ-BR23: specyficzny dla raka piersi kwestionariusz - European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR45

0,75); $p < 0,05$]. Wyniki nie osiągnęły IS ww. cyklach leczenia dla pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do nasilenia nudności/wymiotów ocenianych w kwestionariuszu QLQ-C30. Pozostałe wyniki (dla krótszego cyklu leczenia, tj. do 27 cyklu leczenia w grupie badanej i do 13 cyklu w grupie kontrolnej) w zakresie QoL zostały ujęte w Analizie Klinicznej (AK) wnioskodawcy.

Przewagi IS pomiędzy badanymi interwencjami nie uzyskano w subpopulacji HR- dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, progresji, wskaźnika kontroli choroby, a w populacji ogólnej w przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był porównywalny pomiędzy grupą badaną a kontrolną, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie był ponad półtora razy (1,6) dłuższy w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem (brak danych o IS wyników).

Bezpieczeństwo

T-DXd vs CHT (DESTINY-Breast04)

Ocenę przeprowadzono tylko w populacji ogólnej. Stosowanie T-DXd w porównaniu do CHT wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (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, TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzącym 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.

Dodatkowe informacje

ChPL produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zalicza: zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, leukopenię, limfopenię, hipokaliemię, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, śródmiąższową chorobą płuc, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, zaparcie, biegunkę, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, zwiększoną aktywność aminotransferaz, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowych, zmęczenie, gorączkę, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zmniejszenie masy ciała.

Baza VigieBase (WHO) – odnotowano 9 146 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu T-DXd, wśród których najczęściej raportowano: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2 228); zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (3 387); choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (1 770); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1 702); odchylenia w parametrach badań (1 030).

Baza FAERS – odnotowano 4 256 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu T-DXd, wśród których najczęściej raportowano: nudności (14,22%), chorobę śródmiąższową płuc (12,41%), progresję choroby (11,96%) oraz użycie poza wskazaniami zarejestrowanymi (10%).

Baza EMA – odnotowano 3 399 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu T-DXd, wśród których najczęściej raportowano: choroby układu rozrodczego i piersi (1298); zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (1 151); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (817); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (608); odchylenia w parametrach badań (506); choroby krwi i układu limfatycznego (597);

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest ograniczona ilość dowodów: 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, ponadto zastosowana w badaniu CHT nie odpowiadała w pełni polskimi warunkom.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji oraz AKL wnioskodawcy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania T-DXd z CHT⁶ z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (*ang. cost-utility analysis*, CUA) natomiast dla porównania T-DXd z sacytuzumabem gowitekanu analizy minimalizacji kosztów (*ang. cost-minimization analysis*, CMA) w obu analizach założono dożywni horyzont czasowy (20 lat). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) natomiast wspólną (NFZ i pacjent) uznano za zbieżną. W analizie ujęto także koszty: porównywanych interwencji; wydania i monitorowania leków; leczenia zdarzeń niepożądanych; kolejnych linii terapii; dodatkowej opieki medycznej; opieki terminalnej. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wyniki:

⁶ CHT jednoskładnikowa - schematy z zastosowaniem: kapecytabiny, gemcytabiny, paklitakselu, winorelbiny; (subpopulacje raka piersi: HR+ oraz HR-).

- CUA wskazują, że stosowanie T-DXd jest [redacted] od CHT. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Inkrementalny efekt zdrowotny [redacted]. Progowa CZN wynosi [redacted]. Koszty leków CHT [redacted] a T-DXd [redacted].
- CMA wskazują, że stosowanie Enhertu w miejsce sacytuzumabu gowitekanu jest [redacted]. Progowa CZN wynosi [redacted].

Zgodnie z analizą wrażliwości wnioskodawcy:

- deterministyczną (75 scenariuszy) – dla porównania T-DXd z:
 - CHT wykazano stabilność wyników. Nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym z testowanych scenariuszy – Enhertu pozostało technologią [redacted].
[redacted] wartości z analizy podstawowej.
 - sacytuzumabem gowitekanu - [redacted].
[redacted].
[redacted] W pozostałych wariantach wykazano stabilność wyników.
- probabilistyczną (1 000 symulacji) – prawdopodobieństwo, że T-DXd jest terapią kosztowo optymalną wynosi [redacted].

Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają ograniczenia analizy klinicznej, [redacted].

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Obliczenia własne Agencji

[redacted]

[redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzą.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszt spójne z analizą ekonomiczną.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Enhertu spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji wzrost wydatków płatnika o:

[redacted]

[redacted]

Koszty refundacji leku Enhertu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że [redacted] w wariantcie minimalnym koszty inkrementalne wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku, a w maksymalnym [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały scenariusze uwzględniające:

- teoretyczne założenie 100% wykorzystania Enhertu u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji (wariant: prawdopodobny wzrost ↑ [redacted], minimalny – wzrost ↑ [redacted]).
- okres od diagnozy raka do włączenia do populacji docelowej +12 miesięcy (wariant prawdopodobny – spadek ↓ [redacted]);
- uwzględnienie erybuliny i nab-paklitakselu (wariant prawdopodobny – spadek ↓ [redacted]).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji docelowej.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłasza.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające na redukcji o 15% kosztów wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej oraz objęcie refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych, co ma zapewnić 25% zmniejszenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie [redacted] w wariantcie podstawowym i minimalnym, natomiast nie pokryje pełnych wydatków z II roku wariantu maksymalnego.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Włączono 6 dokumentów: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020), *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO 2023), National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024), European Society of Medical Oncology (ESMO 2023), American Society of Clinical Oncology (ASCO 2024), Japanese Breast Cancer Society (JBCS 2024).

Wytyczne AGO 2023, NCCN 2023, ESMO 2023 oraz JBCS 2023 rekomendują stosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z niską ekspresją HER2 w przypadku:

- przerzutowego raka piersi HER2- /HR+ (AGO 2023);
- przerzutowego trójmiejowego raka piersi (TNBC), niezależnie od statusu PD-L1 oraz mutacji BRCA1 i/lub BRCA2 lub PALB2 (AGO 2023);
- czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie (receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PgR) oraz HER2) – w przerzutowym raku piersi (AGO 2023);
- leczenia systemowego nieresekcyjnego, nawrotowego lub z dalekimi przerzutami:
 - raka piersi estrogen negatywny i/lub progesteron pozytywny w sytuacji kryzysu trzewiowego lub opornego na terapię endokrynną (NCCN 2024);
 - TNBC w drugiej linii gdy występuje brak mutacji BRCA1/2 (NCCN 2024);
- raka piersi HER2- oraz HR+:

- prognozowanej w krótkim czasie niewydolności narządu/narządowej po wcześniejszym podaniu CHT (ESMO 2023);
- progresji choroby po zastosowaniu terapii endokrynnej oraz wysokiego ryzyka niewydolności narządowej lub krótkiego czasu przeżycia bez progresji choroby na terapii endokrynnej (ESMO 2023);
- przerzutowego raka piersi HER2- oraz HR- po co najmniej jednej linii leczenia CHT (ESMO 2023);
- nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi po wcześniejszym leczeniu CHT z powodu choroby z przerzutami (JBCS 2024).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych w tym: dwie pozytywne (HAS 2023, G-BA 2023), dwie pozytywne warunkowo (CADTH 2023 i SMC 2023) i jedną negatywną (NICE 2024)⁷.

W rekomendacjach pozytywnych - G-BA zaznaczyło, że oczekuje na dojrzałe dane, natomiast rekomendacja HAS dotyczy jedynie pozwolenia na wczesny dostęp do leku Enhertu w leczeniu pacjentów. W pozytywnych warunkowo wskazywano, na dowody skuteczności leku Enhertu z badania DESTINY-Breast04, a warunki refundacji dotyczyły m.in. kwestii finansowych.

W rekomendacjach negatywnych wskazano na brak wystarczających dowodów, aby przeprowadzić wiarygodne porównanie trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitekenu, a także na brak efektywności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Enhertu jest finansowany w

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.03.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2306.2023.18.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Enhertu ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 72/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD- 10: C50)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD- 10: C50)”
2. Raport nr OT.423.1.28.2024 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. Data ukończenia: 11 lipca 2024 r.

⁷ Znaczenie skrótów: HAS Haute Autorité de Santé, G-BA Gemeinsame Bundesausschuss, CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, SMC Scottish Medicines Consortium, NICE National Institute for Health and Care Excellence