



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Enhertu (trastuzumab derukstekan)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia
żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.20.2025

Data ukończenia: 11 czerwca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), 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 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)¹⁾ i art. 35a 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, z 2025 r. poz. 129)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Astra Zeneca AB)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)¹⁾ i art. 35a 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, z 2025 r. poz. 129)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)¹⁾ i art. 35a 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, z 2025 r. poz. 129)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet (ang. BIA – <i>budget impact analysis</i>)
b/d	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CrI	przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
CTCAE	kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAC	gruczolakorak przełyku (ang. <i>esophageal adenocarcinoma</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
GC	rak żołądka (ang. <i>gastric cancer</i>)
GEJ	połączenie żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastroesophageal junction</i>)
GEJC	rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastroesophageal junction cancer</i>)
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>);
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IHC	Immunohistochemia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IS	istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PAX	Paklitaksel
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RAM	Ramucyrumab
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
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
T-DXd	Trastuzumab derukstekan
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
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
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1 Korespondencja w sprawie	8
2.2 Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1 Technologia wnioskowana	9
3.1.1 Informacje podstawowe	9
3.1.1.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3 Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1 Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2 Ocena analityków Agencji	11
3.2 Problem zdrowotny	11
3.3 Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2 Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1 Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1 Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2 Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1 Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1 Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.1.3 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.4. Komentarz Agencji	39
5. Ocena analizy ekonomicznej	42

5.1 Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1 Opis i struktura modelu wnioskodawcy	42
5.1.2 Dane wejściowe do modelu	43
5.2 Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1 Wyniki analizy podstawowej	47
5.2.2 Wyniki analizy progowej	48
5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości	49
5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4 Obliczenia własne Agencji	53
5.4 Komentarz Agencji	53
6. Ocena analizy wpływu na budżet	55
6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2 Dane wejściowe do modelu	55
6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
Ocena modelu wnioskodawcy	59
Wyniki analiz wrażliwości	59
Obliczenia własne Agencji	60
6.4. Komentarz Agencji	60
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	62
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	63
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
10. Kluczowe informacje i wnioski	68
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	72
12. Źródła	73
13. Załączniki	75

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.03.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3926.2024.15.DWI

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 derukstekan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., GTIN: 04260161043629
- Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

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?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Niemcy

Wnioskodawca

AstraZeneca AB

S151 85, Södertälje

Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1 Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.03.2025 r., znak PLR.4500.3926.2024.15.DWI (data wpływu do AOTMiT 12.03.2025 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enhertu (trastuzumab derukstekan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., GTIN: 04260161043629

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały minimalnych wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.05.2025 r., znak OT.423.1.20.2025.2.DPM. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.05.2025 r.

2.2 Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące dokumenty:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. [REDACTED], Econmed Europe, wrzesień 2024 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. [REDACTED], Econmed Europe, wrzesień 2024 r.
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. [REDACTED], Econmed Europe, wrzesień 2024 r. (aktualizacja maj 2025 r.)
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego [REDACTED], Econmed Europe, wrzesień 2024 r.
- Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego – odpowiedź na pismo ws niespełnienia wymagań minimalnych.

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 GTIN	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 (po rekonstytucji i rozcieńczeniu)
Dawkowanie	<u>Rak żołądka</u> Zalecana dawka wynosi 6,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30- minutowych wlewów. Należy zmniejszyć szybkość podawania produktu leczniczego Enhertu lub podawanie przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z wlewem. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wlewem należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Enhertu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. 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.
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami selekcji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastroesophageal junction</i> , GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie (II lub kolejne linie leczenia).

Źródło: ChPL Enhertu, materiały wnioskodawcy

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 leku Enhertu: 18.01.2021 r. (EMA, pozwolenie nr EU/1/20/1508/001) Data zarejestrowania wskazania: rak żołądka: 12.2022r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.10.2024 r. (EMA ¹)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• Rak piersi; • Rak piersi z niską i bardzo niską ekspresją HER2; • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP); • <u>Rak żołądka</u> Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), którzy otrzymywali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie. (od 12.2022 r.)
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Lek zarejestrowany w ramach warunkowego dopuszczenia do obrotu, ponieważ uznano, iż lek zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną, a korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej kompleksowych danych niż zwykle wymagane (dot. pierwszego zarejestrowanego wskazania - rak piersi). • Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

3.1 1.3 Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Enhertu (trastuzumab derukstekan) dwukrotnie był przedmiotem oceny w AOTMiT, jednak w innych wskazaniach niż aktualnie wnioskowane. Nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu raka połączenia żołądkowo-przełykowego lub raka żołądka.

3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1 Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1082.2, Trastuzumab derukstekan
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

¹ https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=Enhertu&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument data odczytu: 05.05.2025 r.

3.1.2.2 Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją trastuzumabu derukstekanu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”. Wnioskowana technologia miałaby być stosowana jako II lub kolejne linie leczenia pacjentów z HER2 dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie. Byłaby to kolejna opcja terapeutyczna, którą można zastosować w wnioskowanym wskazaniu (patrz też rozdz. 3.5 i 3.6 niniejszej AWA). Wnioskodawca zaproponował rozszerzenie zapisów obecnie obowiązującego programu lekowego B.58 o możliwość stosowania trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanej populacji.

Produkt leczniczy Enhertu ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej, lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, 1082.2, Trastuzumab derukstekan. W grupie tej obecnie refundowany jest produkt leczniczy Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach leczenia raka piersi (program lekowy B.9.FM). Wybór wnioskodawcy jest prawidłowy, oceniana interwencja spełnia wymagania do kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2 Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

- C16 – nowotwór złośliwy żołądka (C16.0 – umiejscowienie: połączenie żołądkowo-przełykowe)

[Źródło: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C15.0>, data odczytu: 12.05.2025 r.]

Definicja

Nowotwór żołądka może rozwinąć się w każdej z części, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odźwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%). Zwykle nowotwór tworzy się w obrębie błony śluzowej, która wyściela żołądek od wewnątrz i stanowi jedną z czterech warstw tworzących jego ścianę. Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyścielającej żołądek. Inne, rzadsze nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

[Źródło: KRN żołądek, Szczeklik 2021]

Klasyfikacja

Rak żołądka (klasyfikacja WHO: podział wg typów komórek, z których wywodzi się rak):

- gruczolakorak cewkowy (adenocarcinoma tubulare);
- gruczolakorak brodawkowy (adenocarcinoma papillare);
- gruczolakorak śluzowy (adenocarcinoma mucinosum);
- gruczolakorak o typie poorly cohesive;
- gruczolakorak mieszany (adenocarcinomamixtum);
- rak płaskonabłonkowy (carcinoma planoepitheliale);
- rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (carcinoma adenoplanoepitheliale);
- rak niezróżnicowany (carcinoma non-differentiatum).

Istotna jest również ocena ekspresji receptora HER2 (receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), do niedawna oznaczany tylko w raku piersi. Stwierdzenie jego nadekspresji na powierzchni komórki stwarza możliwość zastosowania terapii celowanej przy użyciu przeciwciała.

[Źródło: KRN żołądek]

Epidemiologia

Polska jest krajem o średniej zachorowalności na raka żołądka. Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn w Polsce, a u kobiet plasuje się na 7. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów. Najczęściej rozpoznawany jest w stadium zaawansowania, w którym przeprowadzenie operacji prowadzącej do wyleczenia nie jest możliwe. Związane jest to z brakiem badań przesiewowych, umożliwiających wykrycie nowotworu w okresie bezobjawowym. Wczesna postać raka żołądka stanowi jedynie 5-8% zachorowań i wykrywana jest zwykle przypadkowo.

Według danych KRN, w Polsce w 2022 r. na raka żołądka (ICD-10 C16) zachorowało 3 008 mężczyzn i 1 908 kobiet (zachorowania odpowiednio: współczynnik standaryzowany (ASW): 8,5 / 100 000 wśród mężczyzn i 4,4 / 100 000 wśród kobiet).

[Źródło: KRN żołądek, Nowotwory 2022]

Rokowanie

Wczesny rak żołądka może dawać przerzuty, jednak zdarza się to dość rzadko. Leczenie chirurgiczne wczesnego raka daje dobre rokowania – odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 90%. Natomiast w przypadku zaawansowanego raka żołądka odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 10-15%, a wśród pacjentów operowanych z intencją operacji radykalnej: 30%. O rokowaniu po radykalnym zabiegu operacyjnym decyduje rozległość usuniętej zmiany, głębokość nacieku oraz liczba zajętych węzłów chłonnych.

Według danych KRN, w Polsce w 2022 r. na raka żołądka (ICD-10 C16) zmarło 2 788 mężczyzn i 1 546 kobiet (zgony odpowiednio: współczynnik standaryzowany (ASW): 7,6 wśród mężczyzn i 3,1 wśród kobiet).

[Źródło: PTOK 2015, Szczeklik 2021, Nowotwory 2022]

3.3 Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono opublikowane dane NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których sprawozdano wybrane substancje czynne w 2023 r.

- programie lekowym: leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka
- chemioterapii

Tabela 4. Dane NFZ: liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano trastuzumab w PL i chemioterapii w 2023 r.²

Substancja czynna	Kategoria dostępności	Liczba pacjentów
Trastuzumab	program lekowy B.58	104
	chemioterapia*	3 584
Ramucyrumab	program lekowy B.58	341
Triflurydyna + Typiracyl	program lekowy B.58	54

*liczebność wszystkich pacjentów stosujących trastuzumab w chemioterapii w różnych wskazaniach

Źródło: dane NFZ

Dane dotyczące liczebności pacjentów, u których stosowany był trastuzumab obejmują wszystkich pacjentów którzy stosowali ten lek w 2023 r. z uwzględnieniem kategorii dostępności. Nie podano zakresu sprawozdanego świadczenia, w ramach którego trastuzumab był stosowany.

Stanowiska ekspertów klinicznych

Prof. Jacek Jassem, specjalista onkologii klinicznej, wskazał, iż obecna liczba pacjentów z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na *trastuzumabie* (II lub kolejne linie leczenia) wynosi ok. 300-400, a liczba nowych

² dane NFZ [Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe](#), [Statystyka NFZ - Statystyka leki - Chemioterapia](#)

zachorowań w ciągu roku to 700-750 rocznie. Odsetek pacjentów, którzy spełniliby kryteria zastosowania ocenianej technologii, po objęciu jej refundacją, w pierwszym roku: 30% i 50% w drugim.

Dr Joanna Streb, konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej wskazała, że rocznie od 100 do 120 osób otrzymuje aktywne leczenie po progresji choroby po terapii trastuzumabem. Pacjentów kwalifikujących się do I linii terapii, czyli spełniających warunki zaawansowanej choroby żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego ze statusem HER2-dodatnim identyfikuje się ok 300 rocznie, przy oznaczaniu statusu HER2 na poziomie 70%.

Prof. Antoni Szczepanik, kierownik Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej z Onkologią szpitala specjalistycznego im. Narutowicza w Krakowie wskazał, że obecnie w Polsce 200 chorych spełnia kryteria analizowanego wskazania, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku również wynosi ok. 200. Profesor szacuje, że w pierwszym roku refundacji oceniana technologia byłaby stosowana u 30%, a w drugim – u 40% pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na *trastuzumabie* (II lub kolejne linie leczenia) w Polsce wg ekspertów klinicznych

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem*	Dr n. med. Joanna Streb**	Prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik**
Obecna liczba chorych	300-400 (z cechą HER2+)	Rocznie 100-120 z HER2+ otrzymuje aktywne leczenie po progresji na trastuzumabie.	200
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	700-750 (z cechą HER2+)	Rocznie z zaawansowaną postacią GC i GEJC (60-70%), z ekspresją HER2+ (70% oznaczeń, 13-15 % nadekspresji HER2) identyfikuje się do leczenia pierwszoliniowego ok 300 osób	200
Odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok: ~30% (spełniających kryteria) II rok: ~50% (spełniających kryteria)	I rok - pacjentów (II i III linia) – ok. 100 II rok - pacjentów (II i III linia) – ok. 100	I rok 30% II rok 40%

Źródło: *szacunki własne eksperta; Krajowy Rejestr Nowotworów; **szacunki własne eksperta, dane NFZ;

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <https://ptok.pl/>
- The National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/guidelines/category_1
- European Society For Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance;>
- <https://www.tripdatabase.com/>
- <https://www.albertahealthservices.ca/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-14.05.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych światowych, polskich, europejskich, krajów Ameryki Północnej i Australii. Ze względu na znaczną heterogeniczność populacji pominięto wytyczne krajów azjatyckich. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, guideline / management / recommendation / consensus / statement. Wytyczne ograniczono datą rejestracji wskazania przez EMA – 12.2022.

Do AWA włączono 5 dokumentów dotyczących postępowania terapeutycznego w populacji z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo - przełykowego. W związku z datą publikacji wytycznych (2015 r.), pominięto wytyczne PTOK dotyczące nowotworów układu pokarmowego. Jedyne aktualne polskie wytyczne w przedmiotowym temacie zostały opracowane wspólnie przez dwa stowarzyszenia chirurgów, przez co nie podnoszą tematu farmakoterapii w II i III linii. Zawierają natomiast zalecenie obowiązkowego określenia statusu HER2 u chorych na zaawansowanego raka żołądka. Cztery pozostałe dokumenty wskazują trastuzumab derukstekan jako lek zalecany do stosowania u pacjentów o statusie HER2-dodatnim, zarówno w II jak i III linii.

W APD wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wytyczne francuskie oraz wytyczne American Society of Clinical Oncology – oba dokumenty z 2023 r., rekomendujące trastuzumab derukstekan w II linii terapii; szczególnie w rozdziale 7.1 APD.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2025, zarówno dla gruczolaka żołądka jak i połączenia żołądkowo-przełykowego wskazują trastuzumab derukstekan jako lek do II lub III linii terapii u pacjentów z wynikiem HER2-dodatnim, zwracając uwagę na jego znaczne działania niepożądane i związaną z tym konieczność starannego doboru i monitorowania pacjentów podczas terapii.

Europejskie wytyczne ESMO 2024 wskazują na trastuzumab derukstekan jako główną opcję leczenia pacjentów z wynikiem HER2-dodatnim w II lub III linii terapii.

Wspólne wytyczne niemieckie, austriackie i szwajcarskie dotyczące leczenia systemowego raka żołądka (DGHO 2023) kładą nacisk na powtórne oznaczenie HER2 po niepowodzeniu pierwszej linii terapii przy użyciu trastuzumabu. Pozytywny wynik jest wskazaniem do leczenia trastuzumabem derukstekanem w II lub w III linii.

Najważniejsze informacje zawarte w wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

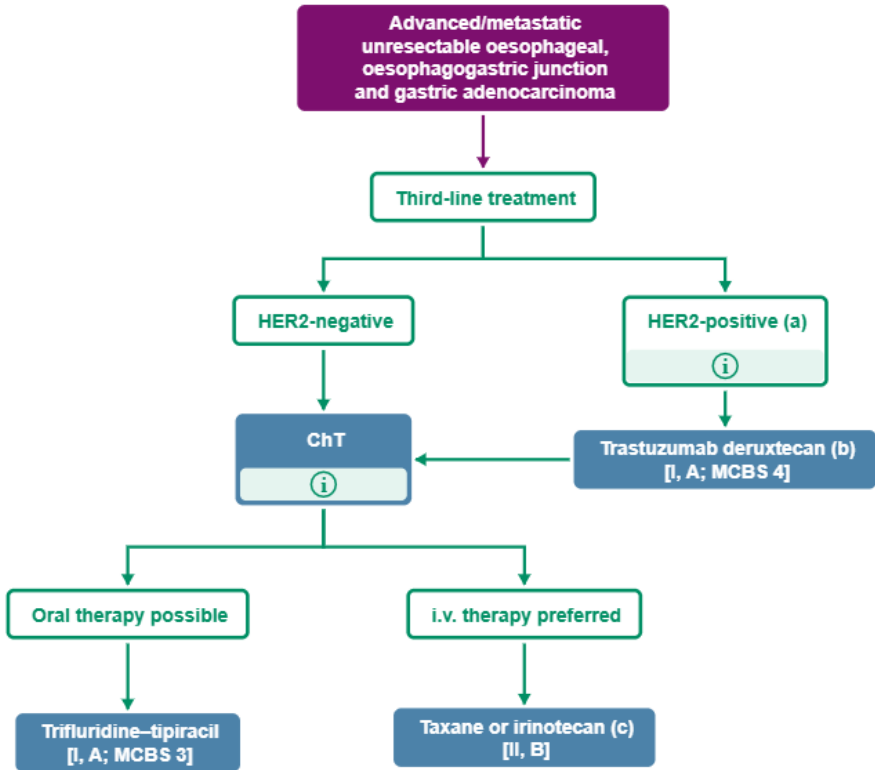
Tabela 6. Wytyczne kliniczne dotyczące farmakoterapii zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u pacjentów o statusie HER2-dodatnim, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 Gastric (USA) <u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Brak informacji</i>	Wytyczne National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii raka żołądka: Poniżej przedstawiono wytyczne dla terapii systemowej w przypadku nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej, nawracającej lub przerzutowej (w przypadku, gdy nie jest wskazana terapia miejscowa) – gruczolaka w II i kolejnych liniach leczenia: • Terapia w II i kolejnych liniach zależy od wcześniejszego leczenia i stanu sprawności pacjenta • II linia lub kolejne – preferowane schematy: • Ramucyrumab + paklitaksel [kategoria 1] • Trastuzumab derukstekan jest lekiem preferowanym u pacjentów o statusie HER2-dodatnim [kategoria 2A] • Pozostałe leki wskazane jako preferowane w II lub kolejnych liniach terapii: docetaksel [kategoria 1], paklitaksel (monoterapia) [kategoria 1], irynotekan [kategoria 1], fluorouracyl + irynotekan [kategoria 2A] • Leki wskazane jako inne rekomendowane: ramucyrumab (monoterapia) [kategoria 1], irynotekan i cisplatyna [kategoria 2A], fluorouracyl + irynotekan + ramucyrumab [kategoria 2A], irynotekan i ramucyrumab [kategoria 2A], docetaksel i irynotekan [kategoria 2A] • Triflurydyna z typracylem (III lub późniejsza linia leczenia). [kategoria 1] Zaleca się staranny dobór pacjentów i ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem nadmiernej toksyczności trastuzumabu derukstekanu. <u>Siła zaleceń:</u> <i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna</i>
NCCN 3.2025 GEJ (USA) <u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Brak informacji</i>	Wytyczne National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego: Poniżej przedstawiono wytyczne dla terapii systemowej w przypadku nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej, nawracającej lub przerzutowej (w przypadku, gdy nie jest wskazana terapia miejscowa) – gruczolaka: • Terapia w II i kolejnych liniach zależy od wcześniejszego leczenia i stanu sprawności pacjenta • II linia lub kolejne – preferowane schematy: • Ramucyrumab + paklitaksel [kategoria 1 dla GEJ] • Trastuzumab derukstekan jest lekiem preferowanym u pacjentów o statusie HER2-dodatnim [kategoria 2A] • Pozostałe leki wskazane jako preferowane w II linii terapii: docetaksel [kategoria 1], paklitaksel (monoterapia) [kategoria 1], irynotekan [kategoria 1], fluorouracyl + irynotekan [kategoria 2A]

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Leki wskazane jako inne rekomendowane: ramucyrymab (monoterapia) [kategoria 1 dla GEJ], irynotekan i cisplatyna [kategoria 2A], fluorouracyl i irynotekan + ramucyrymab [kategoria 2A], irynotekan i ramucyrymab [kategoria 2A], docetaksel i irynotekan [kategoria 2B] - Triflurydyna z typiracylem (III lub późniejsza linia leczenia). [kategoria 1] Zaleca się staranny dobór pacjentów i ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem nadmiernej toksyczności trastuzumabu derukstekanu. <u>Sila zaleceń:</u> Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna
ESMO v1.3. 2024* (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> ESMO, Szwajcaria z funduszy centralnych *wytyczne z 2022 r. zaktualizowane w 2024 r. - wersja tylko on-line	Wytyczne European Society For Medical Oncology dotyczące farmakoterapii gruczolakoraka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego: Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego. II linia terapii³: - Trastuzumab nie jest rekomendowany po I linii terapii przy HER2-dodatnim raku. [I, D] - Trastuzumab derukstekan jest rekomendowany u pacjentów HER2-dodatnich (IHC 3+ lub IHC2+ i FISH≥2) z zaawansowanym rakiem żołądka, którzy wcześniej otrzymali terapię trastuzumabem. Przed rozpoczęciem II linii terapii rekomenduje się powtórzenie biopsji jeśli to możliwe. [I, A]* Advanced/metastatic unresectable oesophageal, oesophagogastric junction and gastric adenocarcinoma Second-line treatment ① No contraindications for ChT or antiangiogenic tx Ramucirumab–paclitaxel [I, A; MCBS 2] Contraindications for ChT Ramucirumab monotherapy [I, B; MCBS 1] Contraindications for antiangiogenic tx Taxane or irinotecan [I, A] MSI-H/dMMR [ESCAT score: I-B (a)] ① Pembrolizumab monotherapy [II, A; MCBS 3] HER2-positive (b) ① Trastuzumab deruxtecán [II A; MCBS 4] *kategoria nie zgadza się z prezentowaną na schemacie; pochodzi z informacji przedstawionej w tabeli podsumowującej wytyczne III linia terapii⁴: - Trastuzumab derukstekan jest rekomendowany dla pacjentów HER2-dodatnich(IHC 3+ lub IHC2+ i FISH≥2) z zaawansowanym rakiem, którzy wcześniej otrzymali schemat bazujący na trastuzumabie.[I, A] - U pozostałych chorych (brak oznaczenia statusu HER-2, negatywny status HER-2) zaleca się stosowanie to triflurydyny z typiracylem u pacjentów, u których podawanie drogą doustną jest możliwe [I, A] lub taksan lub irynotekan, u chorych, u których preferowane jest podanie dożylnie. [II, B]

³ <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/metastatic-disease/second-line-therapy>

⁴ <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/metastatic-disease/third-line-therapy>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 MCBS - Skala wielkości korzyści klinicznych⁵ HER2-positive (b) oznacza HER2 IHC 3+ lub IHC 2+ i FISH ≥2 Podsumowanie wytycznych: • Ramucyrumab-paklitaksel jest rekomendowany w II linii leczenia raka żołądka [I, A] • Monoterapia ramucyrumabem również jest opcją [I, B]. • Gdy ramucyrumab jest niedostępny, rekomendowany jest irynotekan, paklitaksel, docetaksel [I, A] lub FOLFIRI [II, B]. • U pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami terapii, rekomendowana jest triflurydyna-tipiracyl. Alternatywnie można stosować irynotekan lub taksan. [IA, II B]. • Trastuzumab nie jest zalecany po pierwszej linii leczenia HER-2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka [I, D]. • Trastuzumab derukstekan jest zalecany u pacjentów z HER-2 dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka, którzy wcześniej otrzymali schemat oparty na trastuzumabie. Zaleca się powtórzyć biopsję jeśli jest to możliwe. [I, A]. <u>Poziom dowodów:</u> I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności, II – dowody z małych lub dużych badań RCT, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, w których wykazano heterogeniczność; III – dowody z prospektywnych badań kohortowych, IV – dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych, V – dowody z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów; <u>Siła rekomendacji:</u> A – zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi B – ogólnie zalecane, mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną C – opcjonalne, niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem D – generalnie niezalecane, umiarkowane dowody świadczące o skuteczności lub niekorzystnych skutkach E – niezalecane, mocne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o niekorzystnych skutkach

⁵ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTCO/TCP 2022 (Polska) <u>Konflikt interesów</u> Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	Wytyczne polskiego konsensusu diagnostyki i leczenia raka żołądka (zespół ekspertów pod patronatem: Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej i Towarzystwo Chirurgów Polskich): - U chorych na zaawansowanego raka żołądka konieczne jest określenie statusu receptora HER2. Określenie statusu HER2 dotyczy również wycinków pobranych w trakcie badania endoskopowego u chorych, u których nie planuje się resekcji żołądka; - U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka wykazującym ekspresję HER2 zaleca się leczenie systemowe obejmujące trastuzumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyny. Wytyczne nie odnoszą się do II i kolejnych linii terapii ani do trastuzumabu derukstekanu. <i>Konsensus nie stanowi formalnych wytycznych postępowania, których metodologia i forma muszą spełniać odpowiednie warunki; jest on natomiast możliwie zobiektywizowanym przedstawieniem opinii ekspertów.</i>
DGHO 2023 (Niemcy, Austria, Szwajcaria) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.	Wytyczne niemieckich, austriackich i szwajcarskich towarzystw onkologiczno-hematologicznych dotyczące leczenia zaawansowanego raka żołądka (stadium IV) ogólnoustrojową terapią lekową: II linia terapii: - Po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem w I linii wytyczne rekomendują wykonanie powtórnej biopsji w kierunku HER2. - Wynik pozytywny biopsji jest wskazaniem do leczenia trastuzumabem derukstekanem. - Pozostałe leki rekomendowane jako II linia terapii: ramucyrumab + paklitaksel (rekomendowany standard w II linii), ramucyrumab (monoterapia), taksan lub irynotekan, pembrolizumab. III linia terapii: - Wytyczne wskazują trastuzumab derukstekan jako III linię terapii w przypadku HER2-dodatniego raka żołądka i niezaoszczędzaniu tego leku w II linii. - Pozostałe terapie wskazywane jako III linia: chemioterapia: triflurydyna z typiracylem (p.o.), taksan lub irynotekan (i.v.), spersonalizowane zalecenia dotyczące leczenia wydane przez komisję ds. nowotworów w oparciu o skalę efektywności klinicznej celów molekularnych (ESCAT). Pozytywny HER2 jest definiowany w raku żołądka jako obecność ekspresji białka z wynikiem immunohistochemii [IHC] 3+ lub IHC 2+ i jednoczesną amplifikacją genu w hybrydyzacji in situ [ISH], stosunek HER2/CEP17≥2,0. <i>Brak informacji o sile wytycznych.</i>

Skróty: GEJ - połączenie żołądkowo-przelykowe (ang. *gastroesophageal junction*), HER2 - ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor-2*), IHC – immunohistochemia; i.v. – podanie dożylnie; MCBS - skala wielkości korzyści klinicznych ESMO (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*; p.o. – podanie doustne;

3.4.2 Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano trzy opinie eksperckie autorstwa: profesora Jacka Jassemę – specjalisty onkologii klinicznej z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, doktor Joanny Streb, konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz profesora Antoniego Szczepanika, kierownika Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej z Onkologią szpitala specjalistycznego im. Narutowicza w Krakowie. Opinie przedstawiono w tabeli poniżej; zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Jassem wskazał jako główne problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia niską skuteczność terapii w II i kolejnych liniach, ograniczone możliwości wyboru terapii oraz istotne pogorszenie jakości życia pacjentów. Profesor stwierdził, że na ocenianej interwencji najbardziej skorzystają „chorzy z wysoką ekspresją HER2; z zachowanym dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1) oraz osoby spełniające kryteria z badania DESTINY-Gastric01”. Dodatkowo Profesor zaznaczył, że oceniana terapia „ma potwierdzoną skuteczność w badaniach z losowym doborem pacjentów” oraz że „obecnie nie istnieje inna skuteczna opcja dla tej grupy chorych”.

Dr Streb jako główne problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wymieniła „brak dostępu do leczenia ukierunkowanego na receptor HER2 po progresji na trastuzumabie w I linii”. Powołując się na badania naukowe Fuchs 2014 (REGARD) i Shitara 2018 (TAGS) ekspert napisała: „aktualne, dostępne opcje leczenia (ramucyrumab, triflurydyna z typiracylem odpowiednio w II i III linii leczenia GC i GEJC) nie adresują specyfiki tego nowotworu i ich skuteczność jest niska a nawet wątpliwa”.

Prof. Szczepanik jako główny problem aktualnego schematu leczenia wskazał, iż „brak odpowiedzi po chemioterapii [łączonej z] trastuzumabem wymaga kolejnej linii leczenia, natomiast program [lekowy] nie dopuszcza stosowania chemioterapii z trastuzumabem i pembrolizumabem u chorych HER2 dodatnich – patrz wyniki badania KEYNOTE 811”. Rozwiązaniem systemowym, które mogłoby poprawić sytuację pacjentów jest

wg profesora „dodatkowe finansowanie badania HER2 oraz ekspresji PDL-1 w celu szybkiego wyłonienia grupy chorych, dopuszczenie immunoterapii pembrolizumabem u chorych HER2 dodatnich (nadekspresja) oraz dopuszczenie wszystkich ośrodków spełniających kryteria merytoryczne [do realizacji programu lekowego]”.

Szczegółowe odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Stanowiska ekspertów klinicznych w zakresie ocenianej interwencji

Zakres pytań	Prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem Specjalista onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik Kierownik Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej z Onkologią
Aktualnie stosowane technologie medyczne	- Paklitaksel plus ramucyrumab – 20-30% chorych; <u>technologia najskuteczniejsza</u> - FOLFIRI ~15% chorych - Irynotekan ~10% chorych - Triflurydyna z typiracylem (III linia) <5% chorych - BSC ~20% chorych; <u>technologia najtańsza</u> - Inne - 25-30% chorych	- Ramucyrumab + paklitaksel – 75% - Triflurydyna z typiracylem – 25%	- Chemioterapia wg schematu Folfiri – 30% - Chemioterapia dwulekowa – 30 % - Chemioterapia paklitaksel – 30% - Ramucirumab+ paklitaksel – 5% - Tripiracyl + Triflurydyna – 5%
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	- Niska skuteczność leczenia w II i kolejnych liniach - Ograniczone możliwości wyboru - Istotne pogorszenie jakości życia pacjentów	Brak dostępu do leczenia ukierunkowanego na receptor HER2 po progresji na trastuzumabie w I linii. Aktualne, dostępne opcje leczenia (ramucyrumab, triflurydyna z typiracylem odpowiednio w II i III linii leczenia GC i GEJC) nie adresują specyfiki tego nowotworu i ich skuteczność jest niska a nawet wątpliwa.	Brak odpowiedzi po chemioterapii + trastuzumab wymaga kolejnej linii leczenia, natomiast program nie dopuszcza stosowania chemioterapii z trastuzumabem i pembrolizumabem u chorych HER2 dodatnich – patrz wyniki badania KEYNOTE 811
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	- Wprowadzenie standardu oznaczania HER2 wg aktualnych wytycznych - Poprawa koordynacji leczenia onkologicznego w ramach sieci ośrodków referencyjnych - Zwiększenie dostępu do leczenia celowanego w II linii	Dostęp do sekwencyjnej terapii celowanej anty HER2+ (trastuzumab derukstekan) – lek o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej ukierunkowany na receptor HER2. Dzięki takiemu połączeniu derukstekan działa selektywnie przeciw komórkom nowotworowym posiadającym na powierzchni receptor HER2, a tym samym zwiększa stężenie leku bezpośrednio w komórkach nowotworowych.	- Dodatkowe finansowanie badania HER2 oraz ekspresji PDL-1 w celu szybkiego wyłonienia grupy chorych. - Dopuszczenie immunoterapii Pembrolizumabem u chorych HER2 dodatnich (nadekspresja). - Programy lekowe dostępne są tylko w tych oddziałach, które mają odpowiedni kontrakt z NFZ. Oszczędzając NFZ limituje ilość takich ośrodków, a tym samym ogranicza dostępność. Należy dopuścić wszystkie ośrodki spełniające kryteria merytoryczne.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	- Wysoki koszt terapii - Względnie wysoka toksyczność, szczególnie ryzyko śródmiąższowych chorób płuc (ILD) - Brak doświadczenia w kwalifikacji i monitorowaniu terapii	Brak	Możliwość wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc u 10-15% chorych.

Zakres pytań	Prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem Specjalista onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik Kierownik Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej z Onkologią
Możliwości nadużyć / niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	- Niewłaściwa kwalifikacja chorych - Stosowanie leczenia u pacjentów w stanie złym ogólnym	Brak	Nie widzę takiej możliwości. Grupa chorych otrzymujących leczenie będzie niewielka
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	- Chorzy z wysoką ekspresją HER2 (IHC 3+) - Pacjenci z zachowanym dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1) - Osoby spełniające kryteria z badania DESTINY-Gastric01	Nie	Nie widzę takiej grupy.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	- Pacjenci w stanie ogólnym ECOG ≥ 2 - Chorzy z niską ekspresją HER2 lub niepotwierdzoną amplifikacją - Pacjenci z aktywną śródmiąższową chorobą płuc	Nie	- Pacjenci HER2 ujemni - Pacjenci w złym stanie ogólnym - Pacjenci leczeni w ośrodkach nie mających dostępu do programu
Czy wprowadzenie terapii celowanej zwiększy odsetek pacjentów badanych w kierunku mutacji HER2, a tym samym populację kwalifikującą się do analizowanego leczenia?	Wprowadzenie refundacji dla II linii leczenia może zwiększyć udział oznaczeń HER2 już w we wstępnej diagnostyce nowotworu.	- Wprowadzenie leczenia anty HER2+ (trastuzumab derukstekan/Enhertu) w kolejnej linii leczenia (II i III) nie zwiększa liczby testów w kierunku HER2 w tym rozpoznaniu (ICD 15-16). - Testowanie HER2 odbywa się w momencie diagnozy pacjentów z rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego po ustaleniu rozpoznania histopatologicznego (gruczolak) oraz stopnia zaawansowania (uogólniony i zaawansowany nie kwalifikujący się do leczenia radykalnego). Rozpoznanie nadekspresji HER2 na etapie I linii leczenia herceptyną jest referencją do leczenia terapiami anty HER2 w kolejnych liniach leczenia (sekwencja).	Nie zwiększy, bo lek jest w drugim rzucie.
Inne uwagi	- Terapia ma potwierdzoną skuteczność w badaniach z losowym doбором pacjentów. - Obecnie nie istnieje inna skuteczna opcja dla tej grupy chorych.	Brak	-

Skróty: FOLFIRI - fluorouracyl i folinian wapnia z irynotekaniem; HER2 - ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor-2), IHC – immunohistochemia; ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group;

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 23/2025), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu HER2 dodatni zaawansowany gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (w II i kolejnych liniach leczenia):

- w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”:
 - ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem (od II linii leczenia);
 - triflurydyna z typiracylem (od III linii leczenia);
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - rak żołądka (ICD-10: C16 wraz z podkodami): kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, oktreotyd, oksaliplatyna, paklitaksel (w przypadku zaawansowanego raka żołądka w II linii leczenia), winkrystyna, winorelbina, temozolomid (w przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresji po pierwszej linii chemioterapii), trastuzumab i.v. w skojarzeniu z cisplatyną (albo oksaliplatyną) i fluorouracylem albo cisplatyną (albo oksaliplatyną) i kapecytabiną (warunki: potwierdzenie histologiczne gruczolakowego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, nadekspresja białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, zaawansowanie w stadium uogólnienia z wskazaniami do leczenia paliatywnego zgodnymi z ChPL lub wytycznymi PTOK);

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
II linia leczenia: ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem	„Przy wyborze komparatora rozpatrywano technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w analizowanym wskazaniu. (...) Według wytycznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, pacjenci z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego powinni otrzymywać trastuzumab derukstekan. Obok niego w drugiej linii leczenia wskazywany jest ramucyrumab (w skojarzeniu z paklitakselem lub w monoterapii) przy czym wytyczne nie odnoszą się w tym przypadku do nadekspresji HER2 – rekomendowany jest w całej populacji chorych na GC/GEJC, a w przypadku jego niedostępności lub niemożności jego zastosowania rekomenduje się chemioterapię (taksany oraz irynotekan). Natomiast w trzeciej linii wymieniana jest dodatkowo triflurydyna z typiracylem oraz leki rekomendowane w drugiej linii, jeśli nie zostały dotychczas zastosowane.	Wybór zasadny (uzasadnienie pod tabelą).
III i kolejne linie leczenia: triflurydyna z typiracylem	Wszystkie wspomniane leki są w Polsce zarejestrowane i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii (ramucyrumab jest finansowany w skojarzeniu z paklitakselem, a połączenie to wynika ze wskazania w ChPL – w badaniu rejestracyjnym ramucyrumab podawano we wnioskowanej populacji właśnie z wymienionym taksanem). (...) Z uwagi na wnioskowany sposób finansowania trastuzumabu derukstekanu w tym samym programie lekowym, należy uznać, że wyłącznie ramucyrumab oraz triflurydyna z typiracylem stanowią dla niego komparatory, natomiast taksany i irynotekan nie stanowią właściwych komparatorów jako leki o mniejszej skuteczności i jednocześnie gorzej tolerowane przez pacjentów, rekomendowane do stosowania wyłącznie w sytuacji niemożności zastosowania lub braku dostępu do ramucyrumabu i/lub triflurydyny z typiracylem.”	

Spośród leków obecnie refundowanych, żaden nie jest ukierunkowany na pacjentów z rakiem HER-2 dodatnim. Dla pacjentów w ocenianym wskazaniu dostępne są leki z programu lekowego: w II linii terapii ramucyrumab z paklitakselem, a w III linii terapii triflurydyna z typiracylem, a także leki z katalogu chemioterapii: m.in. docetaksel, paklitaksel, irynotekan.

W jednej z trzech otrzymanych opinii ekspertów klinicznych jako technologie alternatywne wskazano interwencje wybrane przez wnioskodawcę, zaś pozostałe dwie opinie poza komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę wskazują również chemioterapię wg schematu FOLFIRI, chemioterapię dwulekową, irynotekan, paklitaksel i BSC.

Odnalezione wytyczne kliniczne u pacjentów z rakiem HER-2 dodatnim jako opcję preferowaną wskazują wyłącznie trastuzumab derukstekan. Aktualne wytyczne ESMO w II linii leczenia raka żołądka zalecają ramucyrumab-paklitaksel lub monoterapię ramucyrumabem, zaś gdy ramucyrumab jest niedostępny, rekomendowany jest irynotekan, paklitaksel, docetaksel lub FOLFIRI. U pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami terapii, rekomendowana jest triflurydyna-typiracyl. Alternatywnie można stosować irynotekan lub taksan (zaleca się stosowanie triflurydyny z typiracylem u pacjentów, u których podawanie drogą doustną jest możliwe i taksan lub irynotekan, u chorych, u których preferowane jest podanie dożylnie). Aktualne wytyczne NCCN wskazują, że wybór leczenia zależy od wcześniej stosowanej terapii i stanu zdrowia pacjenta. Jako schematy preferowane w całej populacji pacjentów z rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z taką samą siłą zaleceń wskazują ramucyrumab-paklitaksel, paklitaksel, docetaksel, irynotekan w II linii terapii, zaś w III linii dodatkowo triflurydynę z typiracylem.

W badaniu DESTINY-Gastric01 (III linia terapii) pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali chemioterapię wybraną przez lekarza (paklitaksel lub irynotekan). W trwającym badaniu DESTINY-Gastric04 (II linia terapii) pacjenci w grupie kontrolnej otrzymują ramucyrumab i paklitaksel.

Wnioskodawca w uzupełnieniu do analiz wskazuje m.in., iż „w ośrodkach stosujących chemioterapię, niemających dostępu do programu lekowego, T-DXd nie będzie stanowić alternatywy leczenia ze względu na sposób finansowania, natomiast w ośrodkach realizujących program lekowy w pierwszej kolejności stosowane będą opcje terapeutyczne w nim dostępne, a dopiero w przypadku wyjątkowych okoliczności stosowane będą leki z katalogu chemioterapii, zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO.”

Analitycy Agencji z uwagi na zapisy wytycznych ESMO 2024 akceptują wybór komparatora wnioskodawcy, z zastrzeżeniem, że chemioterapia (irynotekan, taksany, a w II linii również FOLFIRI) powinna być rozważona jako komparator dodatkowy, zwłaszcza u pacjentów leczonych w III linii (wytyczne ESMO 2024 w III linii terapii wskazują chemioterapię jako leczenie alternatywne do triflurydyny i typiracylu, u pacjentów, u których nie można podawać leków doustnie).

Należy mieć na uwadze, że wytyczne NCCN nie preferują żadnego z komparatorów i uzależniają wybór terapii od wcześniejszego leczenia i stanu zdrowia chorego. Ponadto, dwóch spośród trzech ankietowanych ekspertów wskazało chemioterapię jako technologię opcjonalną.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1 Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1 Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan, T-DXd) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.	- Pacjenci poniżej 18 lat; - Populacja zawierająca tylko pacjentów o statusie HER2-ujemnym; - Pacjenci w pierwszej linii leczenia; - Populacja badana <40 osób;	Założenie o wykluczeniu badań, w których populacja badana była mniejsza niż 40 pacjentów jest arbitralne i nie ma uzasadnienia.
Interwencja	Enhertu (trastuzumab derukstekan) Dawkowanie leku zgodnie z ChPL	Brak	Brak uwag.
Komparatory	- Ramucyrumab + paklitaksel w II linii leczenia; - Triflurydyna + typiracyl w III i dalszych liniach leczenia;	Brak	Brak uwag.
Punkty końcowe	- Skuteczność: - całkowite przeżycie (OS); - czas przeżycia wolny od progresji (PFS); - ogólny współczynnik odpowiedzi (ORR); - współczynnik kontroli choroby (DCR); - Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane; - zgony; - Jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)	Punkty końcowe nie dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa lub jakości życia.	Brak uwag.
Typ badań	- Badania kliniczne opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne wnoszące dodatkowe dane dla tych badań. - Opublikowane w języku polskim i angielskim.	- Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.; - Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie.	Brak uwag.

Skróty: DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ORR – ogólny współczynnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); PROs – wyniki zorientowane na pacjenta (ang. *patient-related outcomes*);

4.1.2 Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (przez Ovid), Embase (przez Embase), Cochrane Library (przez Wiley), a także rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Selekcji badań dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy. W przypadku niezgodności między badaczami, decyzję podejmowano na drodze konsensusu (nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji badań).

W celu wykonania oceny bezpieczeństwa leku trastuzumab derukstekan przeszukano publikacje agencji zajmujących się dopuszczaniem, nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: URPL, EMA, FDA, WHO zarówno dla substancji czynnej jak i nazwy handlowej – Enhertu.

W opinii analityków Agencji proces został przeprowadzony w sposób prawidłowy, jednakże przyjęte kryteria selekcji budzą wątpliwości, ponieważ nie uwzględniono wszystkich potencjalnych komparatorów. Szczegóły w rozdz. 3.6. AWA.

4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 publikacji:

- Zhang 2023 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa otrzymywanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka oraz połączenia żołądkowo-przłykowego, stosujących różne leki, w tym trastuzumab derukstekan (w badaniu pod kodem DS-8201);
- DESTINY-Gastric01(Yamaguchi 2022, Shitara 2020)– badanie RCT fazy II, wieloośrodkowe, otwarte, dwuramienne w schemacie grup równoległych, kontrolowane przez aktywny komparator, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan (w badaniu pod nazwą DS-8201a) ze stosowaniem chemioterapii wybranej przez lekarza (paklitaksel lub irynotekan); populacja wyłącznie azjatycka;
- DESTINY-Gastric02 (Van Cutsem 2023) – badanie jednoramienne fazy II, otwarte, wieloośrodkowe, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan (w badaniu pod nazwą DS-8201a) w populacji HER2-dodatnich pacjentów z nieresekcyjnym, przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego, którzy doświadczyli progresji choroby po leczeniu trastuzumabem w I linii terapii;
- Wilke 2014 (RAINBOW) – badanie mające na celu porównanie terapii ramucyryumabem z paklitaksellem vs placebo z paklitaksellem u pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego;
- Shitara 2018 (TAGS) – randomizowane badanie fazy III z podwójnie ślepą próbą, porównujące triflurydynę/typiracyl vs placebo u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w ciężkim stadium zaawansowania;

Badania Wilke 2014 (RAINBOW) i Shitara 2018 (TAGS) nie obejmowały leczenia trastuzumabem derukstekanem; zostały włączone do przeglądu jako podstawa do wykonania analizy MAIC mającej na celu porównanie pośrednie ocenianej interwencji z komparatorami.

Dodatkowo zidentyfikowano cztery publikacje, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu ale wnioskodawca uznał je za istotne, można je odnaleźć w rozdziale 9 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Zhang 2023 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Beijing Municipal Education Commission Science and Technology Project; ; The Capital Health Research and Development of Special Projects; Beijing Municipal Natural Science Foundation</i>	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową obejmujący 5 badań RCT fazy II lub III, w których przeanalizowano łącznie 7 schematów leczenia <u>Okres obserwacji:</u> styczeń 2005 – listopad 2023 <u>Interwencje:</u> trastuzumab derukstekan (pod kodem: DS -8201); niwolumab, apatynib, triflurydyna/typiracyl	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> • <u>Populacja:</u> uczestnicy badań klinicznych z potwierdzonym histologicznie GC/GEJC fazy IV; • <u>Typ badania:</u> RCT drugiej i trzeciej fazy dotyczące leczenia zaawansowanego GC/GEJC w trzeciej linii; • <u>Wyniki:</u> HR i CI podane przynajmniej dla punktów końcowych OS i PFS; <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Badania fazy I; • Badania dotyczące I lub II linii terapii;	• OS • PFS • DCR • ≥ 3 AEs*

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<u>Konflikt interesów:</u> Autorzy deklarują brak konfliktu.	<u>Źródła danych:</u> PubMed, Embase, Cochrane, Medline, ESO, ASCO, CSCO, AACR	- Badania dotyczące szczepień, terapii adjuwantowych i terapii podtrzymujących; - Badania bez opublikowanych wyników; <u>Liczba pacjentów:</u> N=1 674	
DESTINY-Gastric01 (Yamaguchi 2022; Shitara 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Daiichi Sankyo <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy <u>Okres obserwacji:</u> listopad 2017 - maj 2019 <u>Interwencja:</u> trastuzumab derukstekan (pod kodem: DS -8201a); N=125 6,4 mg/kg masy ciała dozwolone dwie redukcje dawki: pierwsza do 5,4 mg druga do 4,4 mg <u>Komparator:</u> paklitaksel N=7 lub irynotekan N=55	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - Dorośli (wiek ≥ 20 lat); - Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub GEJC; - Wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma schematami chemioterapii, które musiały obejmować fluoropirymidynę, platynę i trastuzumab, a po których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja ostatniego schematu; - Stan sprawności ECOG ≤ 1; - Zgoda na dostarczenie próbki tkanki w celu potwierdzenia statusu HER2; <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - Aktualnie aktywna lub historia przebycia niezakaźnej choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc wymagającego stosowania steroidów; - Klinicznie aktywne przerzuty do mózgu, wymagające terapii sterydami lub lekami przeciwdrgawkowymi; - Historia zawału mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją, objawowa niewydolność serca, wydłużenie QTcF do > 470 ms u kobiet lub > 450 ms u mężczyzn; <u>Liczba pacjentów:</u> 187	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ORR <u>Drugorzędowe:</u> - OS - DoR - PFS - DCR - bezpieczeństwo
DESTINY-Gastric02 (Van Cutsem 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Daiichi Sankyo Astra Zeneca <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji.	Jednoramienne badanie kliniczne fazy II, otwarte, wieloośrodkowe, <u>Okres obserwacji:</u> Listopad 2019 – listopad 2021 <u>Interwencja:</u> trastuzumab derukstekan 6,4 mg/kg masy ciała dozwolone dwie redukcje dawki: pierwsza do 5,4 mg oraz druga do 4,4 mg <u>Komparator:</u> Brak	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - Dorośli, wiek ≥ 18 lat; - Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy; - nieoperacyjny gruczolakorak żołądka lub GEJC; - Progresja w trakcie lub po terapii pierwszego rzutu schematem zawierającym trastuzumab; - Potwierdzony choroba HER2-dodatnia; - Stan sprawności ECOG ≤ 1; <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - Klinicznie aktywne przerzuty do mózgu, wymagające terapii sterydami lub lekami przeciwdrgawkowymi; - Aktualnie aktywna lub historia przebycia niezakaźnej choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ORR <u>Drugorzędowe:</u> - OS - DoR - PFS - DCR - TtR - procentowa zmiana wymiarów guza - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
		wymagającego stosowania steroidów; Historia zawału mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją, objawowa niewydolność serca, wydłużenie QTcF; <u>Liczba pacjentów: 79</u>	

*brak wyników AEs dla triflurydyny z typiracylem

Skróty: AACR - American Association for Cancer Research, AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), ASCO - American Society of Clinical Oncology; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CSCO - Chinese Society of Clinical Oncology Collaborative Committee; DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DoR - długość trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO - European Society of Medical Oncology; GC – rak żołądka (ang. *gastric cancer*), GEJC – rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*), HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi uzyskanych wśród pacjentów podczas leczenia (ang. *objective response rate*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*), RCT - randomizowane badania kliniczne (ang. *randomised controlled trials*); QTcF - zapis elektrokardiograficzny od początku załamka Q do końca załamka T, skorygowany według formuły Federicia; TtR - czas do otrzymania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)

Tabela 11. Opis punktów końcowych stosowanych w badaniach

Parametr	Definicja
OS	Przeżycie całkowite - czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub daty ostatniej obserwacji, jeśli chory żyje.
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby - czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny
ORR	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi - odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR), uzyskanych podczas leczenia.
DCR	Współczynnik kontroli choroby - opisuje odsetek pacjentów z zaawansowanym nowotworem, u których interwencja terapeutyczna doprowadziła do całkowitej odpowiedzi (CR), częściowej odpowiedzi (PR) lub stabilizacji choroby (SD); CR+PR+SD.
DoR	Długość trwania odpowiedzi na leczenie - czas, jaki upłynął od daty pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszego postępu choroby lub śmierci z dowolnej przyczyny.
TtR	Czas do otrzymania odpowiedzi na leczenie – czas od podania dawki do otrzymania odpowiedzi na leczenie

4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił badanie wtórne Zhang 2023 z wykorzystaniem formularza oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2. Randomizowane badania kontrolowane (DESTINY - GASTRIC01) oceniano za pomocą narzędzia RoB 2. Nierandomizowane badania interwencyjne (DESTINY - GASTRIC02) oceniano za pomocą narzędzia ROBINS-I. Oba narzędzia do oceny badań pierwotnych opierają się na analizie występowania ryzyka błędów w konkretnych domenach. Wiarygodność wewnętrzna badań została oceniona niezależnie przez dwóch analityków. Wszelkie rozbieżności pomiędzy analitykami rozstrzygano na drodze konsensusu.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy.

Tabela 12. Wyniki oceny wiarygodności badania wtórnego Zhang 2023 wg narzędzia AMSTAR 2

Pytanie*	Zhang 2023
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	Tak. Pytanie badawcze było jasno określone, koncentrując się na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa trzeciej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka.
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	Tak. Przegląd został zarejestrowany w PROSPERO (CRD42022364714), co wskazuje na uprzednie opracowanie protokołu.
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	Tak. Kryteria włączenia badań były jasno określone, uwzględniając RCT fazy II/III, które porównywały co najmniej dwa schematy leczenia trzeciej linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka.

Pytanie*	Zhang 2023
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	Tak. Przegląd obejmował wyszukiwanie w bazach danych takich jak PubMed, Embase, Cochrane Library oraz Medline ISI, a także przeszukiwanie abstraktów konferencyjnych.
5. Selekcja publikacji przez min. dwóch analityków	Tak. Ekstrakcję danych oraz ocenę ryzyka błędu przeprowadziło dwóch niezależnych recenzentów.
6. Ekstrakcja badań przez min. dwóch analityków	Tak. Ekstrakcję danych oraz ocenę ryzyka błędu przeprowadziło dwóch niezależnych recenzentów.
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	NIE. Brak listy wykluczonych publikacji
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	TAK.
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	Tak. Ryzyko błędu w RCT oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Risk of Bias, a badania nierandomizowane oceniono za pomocą skali Newcastle-Ottawa.
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	Nie. Brak ocenienia szczegółowo źródeł finansowania włączonych badań.
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	Tak. Zastosowano metaanalizę sieciową (NMA) oraz odpowiednie modele statystyczne do analizy danych.
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	Nie. Nie było bezpośredniej oceny publikacji błędu (<i>publication bias</i>) za pomocą narzędzi takich jak wykres lejkowy (<i>funnel plot</i>).
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	Tak. Autorzy omówili ryzyko błędu w wynikach, uwzględniając heterogeniczność oraz potencjalne źródła nieścisłości.
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	Tak. Heterogeniczność była analizowana, a jej źródła były dyskutowane w kontekście wyników.
15. Ocena błędu publikacji (przegląd z syntezą ilościową) i jego wpływu na wyniki przeglądu	Tak. Autorzy omówili ryzyko błędu w wynikach, uwzględniając heterogeniczność oraz potencjalne źródła nieścisłości.
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	Tak. Badanie wspomina o braku konfliktu interesów,
Jakość przeglądu: wysoka	

*Pogrubioną czcionką zaznaczono domeny o krytycznym znaczeniu

Tabela 13. Ocena badania DESTINY-Gastric01 narzędziem RoB 2

Pytanie	DESTINY-Gastric01
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie ryzyko. Proces randomizacji został przeprowadzony odpowiednio, a stratyfikacja pomagała zminimalizować potencjalne źródła błędu.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Pewne zastrzeżenia. Otwarte badanie mogło wprowadzić pewne odchylenia, szczególnie w kontekście raportowania działań niepożądanych. Jednakże procedury stosowane do zarządzania interwencjami były zgodne z protokołem.
Brakujące dane o wynikach	Niskie ryzyko. Braki danych były minimalne, a zastosowanie odpowiednich metod statystycznych (np. Kaplan-Meier dla danych o przeżywalności) zminimalizowało wpływ ewentualnych braków.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie ryzyko. Centralny, niezależny przegląd danych klinicznych zapewniał obiektywność w pomiarach wyników.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie ryzyko. Nie było dowodów na wybiórcze raportowanie wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 14. Ocena badania DESTINY-Gastric02 narzędziem ROBINS-I

Pytanie	Odpowiedź
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	Wysokie ryzyko. Brak grupy kontrolnej sprawia, że trudno jest kontrolować zmienne zakłócające, takie jak wcześniejsze leczenie, stan pacjenta czy cechy demograficzne, które mogą wpływać na wyniki.
Dobór uczestników badania	Niskie ryzyko. Kryteria włączenia i wyłączenia były jasno określone, a wszyscy pacjenci spełniali te same kryteria.
Klasyfikacja interwencji	Niskie ryzyko. Brak klasyfikacji interwencji, ponieważ było to badanie jednoramienne.
Odchylenia w przebiegu interwencji	Umiarkowane ryzyko. Niektóre odstępstwa od zamierzonego leczenia (np. zmniejszenie dawki, przerwanie leczenia) mogły wpłynąć na wyniki, ale były one zgodne z protokołem zarządzania działaniami niepożądanymi.
Odchylenia wynikające z utraty danych	Umiarkowane ryzyko. Pewne dane mogły zostać utracone ze względu na przerwanie leczenia lub śmierć pacjentów, co mogło wpływać na wyniki, ale analiza obejmowała większość uczestników.
Błędy pomiarowe	Niskie ryzyko. Użycie standardowych kryteriów i niezależnego przeglądu centralnego minimalizuje ryzyko błędów.
Wybiórczość zgłaszanych wyników	Niskie ryzyko. Brak dowodów na wybiórcze raportowanie wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Badanie to wykazuje umiarkowane ryzyko błędu systematycznego głównie z powodu braku grupy kontrolnej, co utrudnia kontrolowanie zmiennych zakłócających oraz potencjalnych odstępstw od zamierzonych interwencji. Jednakże zastosowanie standardowych metod oceny wyników oraz ich ocena przez niezależną komisję centralną minimalizują ryzyko tego błędu	

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Badanie DESTINY – Gastric 01: „Pewne zastrzeżenia budzi tylko fakt, że uczestnicy badania oraz personel badawczy byli informowani o rodzaju podawanej interwencji, gdyż badanie było prowadzone w formie otwartej, niemaskowanej. Fakt ten mógł w pewnym stopniu wpływać na raportowanie działań niepożądanych”.

Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie Zhang 2023:
 - w dokonany w AKL porównaniu terapii przy użyciu trastuzumabu derukstekanu vs terapia łączona triflurydyna + typiracyl wystąpiły znaczne różnice w populacji między porównywalnymi terapiami: populacja azjatycka (86 vs 34 %), stan sprawności ECOG 0 (90 vs 41 %), ECOG 1 (97 vs 57 %), liczba przerzutów ≤ 2 (95:55 %), liczba przerzutów ≥ 2 (94 vs 43 %) na korzyść populacji leczonej trastuzumabem derukstekanu, co może wpływać na wynik porównania.
 - Włączone do przeglądu badanie z trastuzumabem derukstekanem to badanie DESTINY – Gastric01, opisane poniżej, w którym populacja azjatycka stanowi 100%;

- Badanie DESTINY – Gastric 01:
 - badanie w całości na populacji azjatyckiej – EMA do rejestracji wskazania wymagała przedstawienia wyników dodatkowego badania - na populacji odpowiadającej europejskiej;
 - w kryteriach włączenia wymogiem jest archiwalny statusu HER2-dodatni, bez potwierdzenia przez badaczy (wymagana jedynie zgoda na dostarczenie próbki tkanki w celu potwierdzenia statusu HER2 u pacjentów z guzem dostępnym endoskopowo);
 - kryterium włączenia: co najmniej dwie wcześniejsze linie terapii, w których stosowano fluoropirymidynę, platynę i trastuzumab lub lek biopodobny względem trastuzumabu, co stanowi ograniczenie dla wnioskowania w przypadku innych schematów leczenia we wcześniejszych liniach
 - kryterium wykluczenia: historia przebycia niezakaźnej choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc wymagającego stosowania steroidów – skutkuje brakiem danych dla części populacji. Wg ChPL historia choroby pacjenta obejmująca śródmiąższową chorobę płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc nie stanowi przeciwwskazania do terapii przy użyciu Enhertu, przeciwwskazaniem jest jedynie aktywna choroba, do momentu wyleczenia.
- Badanie DESTINY - Gastric02:
 - linia terapii w publikacji opisana jest w sposób niejasny; w tabeli charakteryzującej populację liczba wszystkich pacjentów to 79; liczba poprzednich terapii systemowych u 6 pacjentów wynosi zero, a jednocześnie poprzednie terapie zawierające trastuzumab zastosowano u 79=100% pacjentów;
 - kryterium wykluczenia: historia przebycia niezakaźnej choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc wymagającego stosowania steroidów – skutkuje brakiem danych dla części populacji; wg ChPL historia choroby pacjenta obejmująca śródmiąższową chorobę płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc nie stanowi przeciwwskazania do terapii przy użyciu Enhertu, przeciwwskazaniem jest jedynie aktywna choroba, do momentu wyleczenia.

4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Włączone do analizy wnioskodawcy badania Wilke 2014 (RAINBOW) oraz Shitara 2018 (TAGS) nie odpowiadają schematowi PICO pod kątem interwencji.
- Brak badań porównujących trastuzumab derukstekan versus ramucyrumab z paklitakselem, monoterapią tymi lekami oraz innymi stosowanymi schematami chemioterapii.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1 Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1 Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

II linia terapii

Wnioskodawca w ramach analizy skuteczności klinicznej trastuzumabu derukstekanu w II linii leczenia przedstawił wyniki jednoramiennego badania DESTINY-Gastric02 (Van Cutsem 2023) dla ocenianej interwencji oraz wyniki nieopublikowanego porównania pośredniego ocenianej interwencji z ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem wykonanego z wykorzystaniem analizy MAIC.

Skuteczność trastuzumabu derukstekanu: wyniki badania jednoramiennego DESTINY-Gastric02 (Van Cutsem 2023)

Charakterystyka populacji włączonej do badania:

- N=79: pacjenci z HER2-dodatnim, nieresekcyjnym przerzutowym rakiem żołądka (34% pacjentów) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (66% pacjentów), którzy doświadczyli progresji choroby po leczeniu trastuzumabem w I linii terapii;
- rasa biała: 87% pacjentów
- mediana wieku pacjentów: 60,7 lat (IQR: 52,0 – 68,3).

Utrata pacjentów z badania: N=69 (87,3%) w tym: 48 - postęp choroby, 11 - zdarzenia niepożądane, 4 - progresja kliniczna, 2 - wycofanie zgody na udział, 1 - decyzja lekarza, 1 - inne, 2 - zgon pacjenta.

Ocenę skuteczności w badaniu przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (ang. *full analysis set*, FAS).

Mediana czasu obserwacji pacjentów (do analizy końcowej) wynosiła 10,2 miesiąca (IQR: 5,6 – 12,9 mies.).

Poniżej przedstawiono uzyskane wyniki.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,1 (9,4-15,4) mies., a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,6 (4,2 – 8,3) mies. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) był pierwszorzędnym punktem końcowym i wyniósł 41,8%. Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 4 (5,1%) pacjentów, zaś częściową odpowiedź na leczenie u 29 (36,7%) chorych. Więcej szczegółów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki badania DESTINY-Gastric02 w zakresie skuteczności

Punkty końcowe	Wyniki	Liczba pacjentów
Pierwszorzędowy	%N (95%CI)	n
ORR	41,8% (30,8 – 53,4)	33
Pozostałe		
DCR [^]	81% (70,6–89,0)	64
-	Mediana w miesiącach (95%CI)	
OS*	12,1 (9,4-15,4)	79
PFS**	5,6 (4,2 – 8,3)	79
DoR***	8,1 (5,6 – NE)	33
TtR	1,4 (1,4 – 2,7)	33

[^]dane z publikacji, nie z AKL

* OS przeprowadzona w pełnym zestawie analitycznym na podstawie 46 zdarzeń.

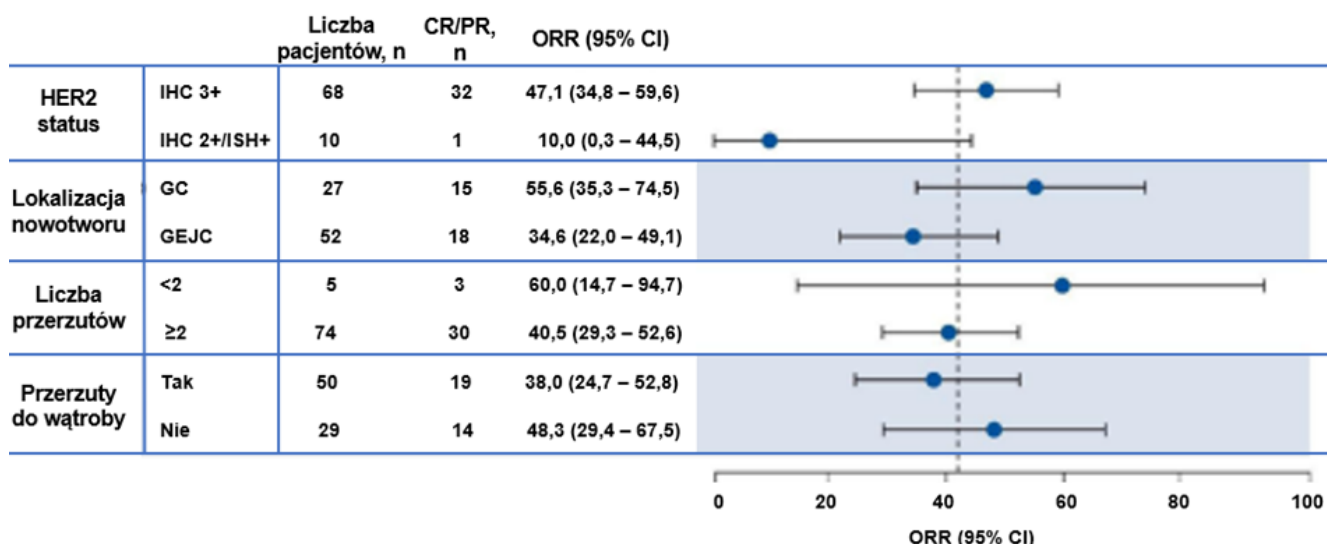
** Analiza PFS przeprowadzona w pełnym zestawie analitycznym na podstawie 51 zdarzeń.

*** Analiza DoR na podstawie pacjentów z odpowiedzią (n=33); 18 pacjentów zostało ocenianych (powody: rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienie zdarzenia po braku dwóch kolejnych ocen, trwające bez zdarzenia, odpowiednia ocena guza nie jest już dostępna).

Skróty: CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DoR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; NE - niemożliwe do oceny (ang. *non-evaluable*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TtR - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*);

Warto zwrócić uwagę na wyniki w zakresie ORR w podgrupach, z uwagi na występujące różnice. U pacjentów z lokalizacją nowotworu w żołądku uzyskano lepsze wyniki (ORR=55,6%) niż u pacjentów z lokalizacją nowotworu w połączeniu żołądkowo-przełykowym (ORR=34,6%). Najgorsze wyniki uzyskano u pacjentów ze statusem HER2 określonym jako IHC 2+/ISH+: ORR u tych chorych wyniósł 10%, co znacząco odbiega od wyniku ORR w całej grupie badanej. Z uwagi na liczebność podgrupy (n=10) do wyników należy podchodzić z ostrożnością, jednakże warto zwrócić uwagę na wyniki w tej podgrupie chorych w kolejnych badaniach.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej. Przerywaną linią oznaczoną średnią wartość ORR w całej grupie badanej.



Rysunek 1. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskana w wybranych podgrupach uczestników badania DESTINY-Gastric02, źródło: AKL wnioskodawcy

Skróty: CR – odpowiedź pełna (ang. *complete response*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przelykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*); ISH – hybrydyzacja *in situ* (ang. *in situ hybridization*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*).

Skuteczność trastuzumabu derukstekanu vs ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem (nieopublikowana analiza MAIC wnioskodawcy).

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego ocenianej interwencji z terapią skojarzoną ramucyrumabem i paklitakselem na podstawie nieopublikowanej analizy MAIC. Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca nie przekazał danych źródłowych umożliwiających weryfikację przeprowadzonej analizy, co stanowi ograniczenie, a także z uwagi na fakt, iż w trakcie oceny, po przekazaniu przez wnioskodawcę analiz uzupełnionych względem wymagań minimalnych, opublikowane zostały wstępne wyniki randomizowanego badania DESTINY-Gastric04 (NCT04704934), odstąpiono od przedstawienia wyników analizy MAIC wnioskodawcy w niniejszej AWA. Wyniki te znajdują się w rozdziale 8.2 AKL wnioskodawcy.

Wyniki (wstępne) randomizowanego badania DESTINY-Gastric04 porównującego ocenianą interwencję z terapią ramucyrumabem i paklitakselem znajdują się w rozdziale 4.3 AWA.

III linia terapii

Wnioskodawca w ramach analizy skuteczności klinicznej trastuzumabu derukstekanu w III linii leczenia przedstawił wyniki randomizowanego badania DESTINY-Gastric01 oraz wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Zhang 2023.

Skuteczność trastuzumabu derukstekanu vs chemioterapia (paklitaksel lub irynotekan): wyniki porównania bezpośredniego w badaniu DESTINY-Gastric01 (Shitara 2020, Yamaguchi 2022)

Wnioskodawca założył, że chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji w III linii terapii, jednakże w ramach AKL przedstawiono wyniki badania DESTINY-Gastric01.

Charakterystyka populacji włączonej do badania:

- N=187, z czego 125 pacjentów otrzymywało trastuzumab derukstekan, a 62 chemioterapię (55 pacjentów irynotekan i 7 – paklitaksel);
 - pacjenci z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka: 14% w ramieniu T-DXd i 11% w ramieniu ChT;
 - pacjenci z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego: 86% w ramieniu T-DXd i 89% w ramieniu ChT
- rasa azjatycka - 100% pacjentów
- mediana wieku (zakres):

- ramię T-DXd: 65 lat (34-82)
- ramię ChT: 66 lat (28-82)
- liczba przerzutów:
 - Ramię T-DXd: 61,8% jeden lub dwa przerzuty, 38,2% ≥ 3 przerzuty
 - Ramię ChT: 57,3% jeden lub dwa przerzuty, 42,7% ≥ 3 przerzuty
- wcześniejsze linie terapii:
 - Ramię T-DXd: 47% - 3 i więcej linii
 - Ramię ChT: 39%- 3 i więcej linii

Utrata pacjentów z badania:

- Ramię trastuzumabu derukstekanu: N=115 (92%) w tym: 88 (70,4%) - progresja choroby, 22 (17,6%) – zdarzenia niepożądane, 2 – wycofanie zgody na udział, 2 (1,6%) – zgon pacjenta, 1 – decyzja lekarza;
- Ramię chemioterapii: N=62 (100%) w tym 55 (88,7%) - progresja choroby, 22 (6,5%) – zdarzenia niepożądane, 2 – wycofanie zgody na udział.

Ocenę skuteczności w badaniu dla punktów końcowych OS, PFS, DoR, TtR przeprowadzono w całej populacji uczestników badania (ang. *full analysis set*, FAS), analiza ORR i DCR przeprowadzona została w populacji uczestników, którzy odpowiedzieli na leczenie (ang. *response evaluable set*, RES).

Mediana czasu obserwacji pacjentów (do analizy końcowej) wynosiła 18,5 miesiąca.

Poniżej przedstawiono uzyskane wyniki.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan była IS dłuższa niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię: 12,5 mies. vs 8,9 mies., HR=0,6; 95%CI: (0,42; 0,86); p=0,01, podobnie jak mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 5,6 mies. vs 3,5 mies., HR=0,47, 95% CI: (0,31; 0,71), p<0,05. U pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem odnotowano również IS wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) niż u pacjentów leczonych chemioterapią: 51,3% vs 14,3%, p<0,0001).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki badania DESTINY-Gastric01 w zakresie skuteczności: porównanie trastuzumab derukstekan vs chemioterapia (paklitaksel lub irynotekan)

Punkt końcowy	T-DXd N=119 (95%CI)	ChT N= 56 (95%CI)	Wynik porównania T-DXd vs ChT HR (95% CI), p
OS, mediana w miesiącach	12,5 (10,3 – 15,2)	8,9 (6,4 – 10,4)	0,60 (0,42; 0,86) p = 0,01
PFS, mediana w miesiącach	5,6 (4,3 – 6,9)	3,5 (2,0 – 4,3)	0,47 (0,31; 0,71) p<0,05
ORR, mediana %N	51,3 (41,9 - 60,5)	14,3 (6,4 – 26,2)	p<0,0001
DoR, mediana w miesiącach (95%CI)	12,5 (5,6 – NE)	3,9 (3,0 – 4,9)	-
TtR, mediana w miesiącach	1,5 (1,4 – 1,7)	1,6 (1,3 – 1,7)	-

Skróty: ChT – chemioterapia, tu: (paklitaksel lub irynotekan), CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DoR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); N- liczba pacjentów w badaniu, NE - niemożliwe do oceny (ang. *non-evaluable*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T-DXd – trastuzumab derukstekan TtR - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*);

Pozostałe wyniki w rozdziale 6.2. AKL wnioskodawcy.

Skuteczność trastuzumabu derukstekanu vs triflurydyna i typiracyl: wyniki porównania pośredniego w badaniu Zhang 2023

Metaanaliza została przeprowadzona na podstawie badań DESTINY-Gastric01 (trastuzumab derukstekan) i Shitara 2018 (triflurydyna i typiracyl, t/t).

Charakterystyka populacji włączonej do badań DESTINY-Gastric01 i Shitara 2018:

- liczebność:
 - T-DXd N=125
 - t/t N=337
- rasa azjatycka:
 - T-DXd 100% pacjentów
 - t/t 15% pacjentów
- status HER2-dodatni:
 - T-DXd 100% pacjentów
 - t/t 20% pacjentów (u kolejnych 19% - nieoznaczony lub nieznany)
- liczba przerzutów:
 - T-DXd 38,2% ≥ 3 przerzuty
 - t/t 54% ≥ 3 przerzuty
- wcześniejsze linie terapii:
 - T-DXd 47% - 3 i więcej linii
 - t/t 63% - 3 i więcej linii

Poniżej przedstawiono uzyskane wyniki.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan była IS dłuższa niż u pacjentów otrzymujących triflurydynę z typiracylem: HR = 0,59; 95%CrI: 0,39 – 0,89; $p < 0,05$, podobnie jak mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): HR = 2,13; 95% CrI: 1,4 – 3,21; $p < 0,05$.

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki badania Zhang 2023 w zakresie skuteczności: porównanie trastuzumab derukstekan vs triflurydyna z typiracylem

Punkt końcowy	Wynik porównania trastuzumab derukstekan vs triflurydyna z typiracylem
OS	HR = 0,59 95% CrI: (0,39; 0,89) $p < 0,05$
PFS	HR = 2,13 95% CrI: (1,4; 3,21) $p < 0,05$
DCR	RR = 1,38 95% CrI: (1,14; 1,77) $p < 0,05$

Skróty: ChT – chemioterapia, tu: (paklitaksel lub irynotekan), T-DXd – trastuzumab derukstekan, t/t - triflurydyna z typiracylem, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CrI - przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca dokonał oceny bezpieczeństwa leku trastuzumab derukstekan na podstawie danych z badań DESTINY-Gastric01 i DESTINY-Gastric02.

II linia terapii

Bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu: wyniki badania jednoramiennego DESTINY-Gastric02 (Van Cutsem 2023)

Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, bez względu na to, czy ukończyli badanie (ang. *safety analysis set*, SAS). W ocenie brano pod uwagę liczbę niepożądanych zdarzeń zdrowotnych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs), występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAEs), przypadki przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, jakim było w tym przypadku *pneumonitis*. Ich nasilenie oceniano według kryteriów terminologicznych dotyczące zdarzeń niepożądanych ustalonych przez *National Cancer Institute* (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) w wersji 4.03.

Wyniki badania wskazują, że działania niepożądane związane ze stosowaniem leku wystąpiły u 95% pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem, u 30% pacjentów były to TEAE ≥ 3 stopnia, a u ok. 13% pacjentów – poważne TEAE. U 10% pacjentów działania niepożądane związane z lekiem spowodowały konieczność przerwania terapii. Dwóch uczestników zmarło w wyniku śródmiąższowej choroby płuc i zapalenia płuc, będących następstwem stosowania leku (działanie zakwalifikowane jako niepożądane prowadzące do zgonu).

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu wśród uczestników badania DESTINY-Gastric02

Typ zdarzenia niepożądanego	T-DXd, N=79
	n (%N)
TEAE	79 (100,0)
TEAE spowodowane przyjęciem leku	75 (94,9)
TEAE ≥ 3 stopnia	44 (55,7)
TEAE ≥ 3 stopnia spowodowane przyjęciem leku	24 (30,4)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do przerwania terapii	10 (12,7)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do redukcji dawki	14 (17,7)
TEAEs spowodowane lekiem, prowadzące do przerwy w jego przyjmowaniu	8 (10,1)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do zgonu pacjenta	2 (2,5)
ILD/pneumonitis spowodowane przyjęciem leku	8 (10,1)
ILD/pneumonitis w stopniu 5 (zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu) spowodowane przyjęciem leku	2* (2,5)

* jeden przypadek ILD i jeden przypadek *pneumonitis* (zapalenie tkanek płuc bez infekcji, szerszy termin, obejmujący pneumonia czyli zapalenie płuc)

Skróty: ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o niskim nasileniu (stopnie 1 i 2) należały mdłości, wymioty i zmęczenie, dotyczące odpowiednio 60%, 42% i 38% pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanim, które występowało w stopniu co najmniej umiarkowanym (stopień 3) była anemia, której doświadczyło 14% pacjentów, mdłości – 8% i spadek liczby białych krwinek – 6,3%. Wśród zdarzeń o poważnym nasileniu najczęściej pojawiał się spadek liczby neutrofili (5% pacjentów) pojedyncze przypadki hipokaliemii, sepsy bakteryjnej, zapalenia płuc i gorączki neutropenicznej. Zdarzenia niepożądane w piątym stopniu nasilenia dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentów: odnotowano dwukrotnie COVID-19, po jednym przypadku *pneumonitis* i choroby śródmiąższowej płuc (przypadki te zaklasyfikowano jako zgony będące następstwem przyjęcia leku), ponadto pojedyncze przypadki limfangiozy rakowatej, udaru mózgu i niedrożności jelit.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dostępna w rozdz. 7.3. AKL wnioskodawcy.

II linia – MAIC

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego ocenianej interwencji z terapią skojarzoną ramucyrymabem i paklitaksellem na podstawie nieopublikowanej analizy MAIC. Analiza MAIC wnioskodawcy nie odnosi się do bezpieczeństwa, a jedynie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Wyniki te znajdują się w rozdziale 8.2 AKL wnioskodawcy.

III linia

Bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu vs chemioterapia (paklitaksel lub irynotekan): wyniki porównania bezpośredniego w badaniu DESTINY-Gastric01 (Shitara 2020, Yamaguchi 2022)

Bezpieczeństwo w postaci liczby zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Ich nasilenie oceniano według kryteriów terminologicznych NCI-CTCAE. Okres obserwacji trwał od listopada 2017 r. do maja 2019 r. (analiza wstępna) i do czerwca 2020 r. (analiza końcowa). Wyniki analiz są zbieżne.

Zdarzenia niepożądane spowodowane przyjęciem leku dotknęły prawie wszystkich (97,6%) uczestników badania otrzymujących trastuzumab derukstekan oraz znaczną większość (90,3%) leczonych chemioterapią. W grupie stosującej trastuzumab derukstekan znacznie częściej występowały zdarzenia ≥ 3 stopnia spowodowane przyjęciem leku (75,2% vs 43,5% dla ChT), poważne zdarzenia spowodowane przyjęciem leku (21,6% vs 8,1% dla ChT) a także zdarzenia prowadzące do przerwania terapii (9,6% vs 4,8% dla ChT). W grupie stosującej trastuzumab derukstekan odnotowano jeden zgon z powodu zapalenia płuc, który zakwalifikowano jako działanie spowodowane przyjęciem leku.

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 19. Analiza wstępna bezpieczeństwa w badaniu DESTINY-Gastric01: trastuzumab derukstekan vs chemioterapia

Typ zdarzenia niepożądanego	T-DXd, N=125	Chemioterapia, N=62
	n (%N)	n (%N)
TEAE	125 (100,0)	61 (98,4)
TEAE spowodowane przyjęciem leku	122 (97,6)	56 (90,3)
TEAE ≥ 3 stopnia spowodowane przyjęciem leku	94 (75,2)	27 (43,5)
Poważne TEAEs spowodowane przyjęciem leku	27 (21,6)	5 (8,1)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do przerwania terapii	12 (9,6)	3 (4,8)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do redukcji dawki	38 (30,4)	21 (33,9)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do zgonu pacjenta	1* (0,8)	0

*zapalenie płuc

Skróty: TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); T-DXd – trastuzumab derukstekan;

Pełna analiza bezpieczeństwa dostępna w rozdz. 6.3 AKL.

III linia – badanie Zhang 2023

W przeglądzie systematycznym Zhang 2023 nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu vs triflurydyna z typiracylem.

4.2.1.3 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Enhertu

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 6,4 mg/kg (n = 669) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 5,7 miesiąca (zakres od 0,7 do 41,0 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (72,2%), zmęczenie (58,4%), zmniejszenie łaknienia (53,5%), niedokrwistość (44,7%), neutropenia (43,5%), wymioty (40,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE były neutropenia (28,7%), niedokrwistość (22,6%), leukopenia (13,3%).

U 2,7% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (2,1%). Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 40,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu, głównie z powodu neutropenii (16,6%), niedokrwistości (7,8%) i zmęczenia (5,7%).

Dawkę zmniejszono u 31,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: zmęczenie (10,6%), neutropenia (6,6%), nudności (6,4%).

Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 17,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (12,9%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 20. Wykaz bardzo często występujących działań niepożądanych po leczeniu Enhertu

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zaburzenia smaku
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	śródmiąższowa choroba płuc, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie (obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i letarg), gorączka, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zmniejszenie masy ciała

Specjalne ostrzeżenia:

- Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.
- Identyfikowalność: w celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
- 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. Podawanie produktu leczniczego Enhertu należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić. W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami 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.

Komunikaty bezpieczeństwa opublikowane przez EMA, WHO

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Enhertu na stronach:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Analitycy Agencji w dniu 21.05.2025 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu na ww. stronach internetowych oraz dodatkowo na stronie:

- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

W bazie EudraVigilance widnieje informacja o 4 648 zgłoszonych działaniach niepożądanych. Najwięcej przypadków odnotowano w kategoriach: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (1 837 z czego 366 śmiertelnych), zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania (1 492) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1 106).

W bazie VigiAccess od 2020 r. dokonano 15 438 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Najwięcej dotyczy zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania (25%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14%).

Brak informacji o wskazaniu do stosowania Enhertu na poziomie danych ogólnych.

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 21. Liczba zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem Enhertu zgłoszonych w bazach EudraVigilance i VigiAccess

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	790	1 670
Zaburzenia pracy serca	129	225
Zaburzenia dziedziczne, rodzinne i genetyczne	6	15
Zaburzenia funkcji ucha i błędnika	11	57

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Zaburzenia endokrynologiczne	10	18
Zaburzenia funkcji oka	69	209
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 106	3 614
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 492	6 457
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	196	338
Zaburzenia układu odpornościowego	23	41
Infekcje i choroby pasożytnicze	504	968
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	740	2 685
Odchylenia w parametrach badań	658	2 008
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	378	784
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	123	353
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	282	579
Zaburzenia układu nerwowego	306	782
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0	0
Kwestie związane z produktem	11	26
Zaburzenia psychiczne	80	187
Zaburzenia nerek i układu moczowego	102	147
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	14	26
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 837	3 033
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	251	861
Zaburzenia społeczne	29	75
Procedury chirurgiczne i medyczne	60	195
Choroby naczyniowe	95	173
ŁĄCZNIE	4 648	15 438

4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

II linia terapii – porównanie trastuzumab derukstekan vs paklitaksel + ramucyrumab⁶

W trakcie niniejszej oceny, po przekazaniu analiz wnioskodawcy uzupełnionych względem wymagań minimalnych, zostały opublikowane wstępne wyniki z badania DESTINY-Gastric04 (NCT04704934), mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitaksellem u pacjentów z HER2-dodatnim nieresekcyjnym/przerzutowym gruczolakorakiem żołądka (GC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) leczonych w II linii terapii.

Skrótowa charakterystyka w poniższej tabeli.

⁶ <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/243686> Data dostępu 02.06.2025 r.

Tabela 22. Skrócowa charakterystyka badania DESTINY-Gastric04

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
DESTINY Gastric04 2025⁷ NCT04704934 DS8201-A-U306 (clinicaltrials nr) 2020-004559-34 (EudraCT Number) <u>Źródło finansowania:</u> Daiichi Sankyo <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów	Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie kliniczne III fazy <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji: 16,8 (14; 20) mies dla T-DXd i 14,4 (13,1; 19,7) dla RAM+PAX <u>Interwencja:</u> trastuzumab derukstekan N=246 6,4 mg/kg m. c. w 1-szym dniu 21-dniowego cyklu <u>Komparator:</u> ramucyrumab 8 mg/kg m. c. w dniach: 1 i 15 28-dniowego cyklu w skojarzeniu z: paklitakselem 80 mg/m ² w dniach: 1, 8, i 15 28-dniowego cyklu N=248	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - Dorośli z GC lub GEJC (choroba nieoperacyjna, miejscowo zaawansowana lub z przerzutami) - Progresja w trakcie lub po pierwszej linii leczenia trastuzumabem lub biosymilarem - Potwierdzony status HER2-dodatni (IHC 3+ lub IHC 2+ i ISH+), na biopsji guza uzyskanej po progresji lub po pierwszej linii trastuzumabu lub biosymilaru. - Stan sprawności ECOG ≤1 <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Stosowanie terapii przeciwnowotworowej po leczeniu zawierającym trastuzumab - Śródmiąższowa (niezakaźna) choroba płuc w wywiadzie (ILD/zapalenie płuc), która wymagała sterydów lub trwające ILD/zapalenie płuc lub podejrzenie ILD/zapalenia płuc, którego nie można wykluczyć za pomocą badań obrazowych podczas badań przesiewowych. - Zawał mięśnia sercowego (MI) w wywiadzie medycznym w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją/rejestracją, objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa II do IV wg NYHA) <u>Liczba pacjentów:</u> N=494	<u>Pierwszorzędowy</u> - OS <u>Pozostałe</u> - PFS - ORR - DoR - DCR - Zdarzenia niepożądane

Uzyskane wyniki:

Charakterystyka populacji włączonej do badania: nie podano (publikacja w formie abstraktu konferencyjnego). Mediana (zakres) okresu leczenia wyniosła 5,4 (0,7; 30,3) miesiąca w grupie T-DXd oraz 4,6 (0,9; 34,9) miesiąca dla RAM + PAX.

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej

Mediana przeżycia całkowitego (OS) była IS dłuższa w grupie leczonej T-DXd niż w grupie leczonej RAM+PAX: 14,7 (12,1; 16,6) miesiąca vs 11,4 (9,9; 15,5) miesiąca, HR 0,70; p = 0,0044.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli.

⁷ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934> Data dostępu 02.06.2025 r.

Tabela 23. Skuteczność terapii trastuzumabem derukstekanem vs ramucyrumabem z paklitakselem – II linia leczenia

Punkt końcowy	T-DXd	RAM+PAX	Wynik porównania T-DXd vs RAM+PAX HR (95% CI) p
mOS (95% CI)	14,7 (12,1; 16,6)	11,4 (9,9; 15,5)	0,70 (0,55; 0,90) p = 0,0044
mPFS (95% CI)	6,7 (5,6; 7,1)	5,6 (4,9; 5,8)	0,74 (0,59; 0,92) p = 0,0074
cORR (95% CI)	44,3 (37,8; 50,9)	29,1 (23,4; 35,3)	p = 0,0006
DCR (95% CI)	91,9 (87,7; 95,1)	75,9 (70,0; 81,2)	-

Skróty: cORR - potwierdzony obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. confirmed objective response rate); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate); mOS – mediana przeżycia całkowitego (ang. median overall survival), mPFS – mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. median progression-free survival); RAM+PAX – ramucyrumab + paklitaksel; T-DXd – trastuzumab derukstekan;

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zgłoszono u 244/244 (100%) vs 228/233 pacjentów (97,9%) odpowiednio z T-DXd vs RAM + PAX; 68,0% vs 73,8% było stopnia (G) ≥ 3 .

Ciężkie TEAE wystąpiły u 41,0% pacjentów leczonych T-DXd vs u 43,3% pacjentów leczonych RAM + PAX.

TEAE prowadzące do zaprzestania terapii lekiem wystąpiły odpowiednio u 14,3% vs 17,2% pacjentów. Niezależnie oceniona śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc związane z lekiem wystąpiło u 34 pacjentów (13,9%) z T-DXd (1 G3, 0 G4/5) w porównaniu z 3 pacjentami (1,3%) z RAM + PAX (2 G3, 1 G5).

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 24. Bezpieczeństwo terapii trastuzumabem derukstekanem vs ramucyrumabem z paklitakselem – II linia leczenia

Typ zdarzenia niepożądanego	T-DXd N=244	RAM+PAX N=233
TEAE, n (%N)	244 (100%)	228 (97,9%)
TEAE ≥ 3 %N	68%	73,8%
Ciężkie TEAE %N	41%	43,3%
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii lekiem %N	14,3%	17,2%
śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc związane z leczeniem, n (%N)	34 (13,9%)*	3 (1,3%)**

*z tego 1 przypadek stopnia 3 TEAE

** z tego 2 przypadki stopnia 3 TEAE i 1 przypadek stopnia 5 TEAE

Skróty: RAM+PAX – ramucyrumab + paklitaksel; T-DXd – trastuzumab derukstekan; TEAE - niepożądane zdarzenie zdrowotne zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*);

Na podstawie zaprezentowanych wyników badania, autorzy abstraktu wnioskuje, iż u pacjentów z HER2+ nieresekcyjnym/przerzutowym GC/GEJA trastuzumab derukstekan wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę OS w porównaniu z terapią ramucyrumabem skojarzoną z paklitakselem.

Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w badanej dawce był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa tego leku w analizowanym wskazaniu, bez nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Badanie jest niezakończone, dostępny jest jedynie abstrakt z wstępnych wyników badania.

4.4. Komentarz Agencji

Kluczowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest fakt, iż dowody z wysokiego poziomu wiarygodności (randomizowane badanie z grupą kontrolną) są dostępne wyłącznie dla III linii leczenia (DESTINY-Gastric01), dla porównania z chemioterapią (paklitaksel lub irynotekan), która stanowi komparator dodatkowy. W II linii terapii dostępne są wyłącznie wyniki badania jednoramiennego DESTINY-Gastric02 oraz wstępne wyniki trwającego randomizowanego badania z grupą kontrolną DESTINY-Gastric04, porównującego trastuzumab derukstekan

z ramucyrumabem i paklitakselem (opublikowane już po przekazaniu uzupełnień, nieuwzględnione w analizach wnioskodawcy).

Dużym ograniczeniem badania DESTINY-Gastric01 jest fakt, iż populację stanowią wyłącznie pacjenci rasy żółtej. Co prawda ChPL Enhertu wskazuje, iż w zakresie skuteczności nie odnotowano różnic między grupami etnicznymi, ale warto mieć na uwadze, że badania kliniczne, które były przeprowadzane w ocenianym wskazaniu nie porównywały wyników między pacjentami różnych ras. W badaniu DESTINY-Gastric01 100% populacji miało pochodzenie azjatyckie, a w badaniu DESTINY-Gastric02 populacja azjatycka stanowiła 5% całkowitej populacji, co jest zbyt małą ilością w porównaniu do 87% uczestników rasy białej w badaniu, aby dokonać porównania wyników skuteczności w zależności od rasy uczestników. Wyniki innych badań klinicznych prowadzonych w ocenianym wskazaniu wskazują na to, iż rasa pacjentów miała znaczenie dla uzyskanych wyników. W badaniu RAINBOW (Wilke 2014), w którym porównywano terapię ramucyrumabem w połączeniu z paklitakselem vs placebo z paklitakselem w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo – jelitowego mediana przeżycia całkowitego w ramieniu PAX+RAM u pacjentów rasy białej wyniosła 8,5 (7,4-9,8) miesięcy, zaś u pacjentów rasy żółtej: 12,1 (10,0-13,3) miesięcy. Mediana OS w ramieniu placebo+PAX u pacjentów rasy białej: 5,9 (5,2-7,1) miesięcy, u pacjentów rasy żółtej: 10,5 (7,8-14,1) miesięcy.

Kolejnym ograniczeniem badania DESTINY-Gastric01 jest transferowalność wyników z zakresu bezpieczeństwa na rasę białą. Według ChPL Enhertu „u pacjentów z Azji otrzymujących produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg częściej (różnica wynosząca $\geq 10\%$) występowała neutropenia (58,1% wobec 18,6%), niedokrwistość (51,1% wobec 32,4%), leukopenia (42,7% wobec 6,9%), małopłytkowość (40,5% wobec 15,4%) i limfopenia (17,6% wobec 7,3%) w porównaniu z pacjentami spoza Azji. U 4,3% pacjentów z Azji wystąpiło zdarzenie krwawienia w ciągu 14 dni od wystąpienia małopłytkowości w porównaniu z 1,6% pacjentów spoza Azji.”

Dla II linii terapii dokonano oceny skuteczności na podstawie wyników badania jednoramiennego DESTINY-Gastric02 (Van Cutsem 2023). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,1 (9,4-15,4) mies., a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,6 (4,2 – 8,3) mies. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) był pierwszorzędnym punktem końcowym i wyniósł 41,8%. Całkowitą odpowiedzią na leczenie obserwowano u 4 (5,1%) pacjentów, zaś częściową odpowiedź na leczenie u 29 (36,7%) chorych.

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca nie przekazał danych źródłowych umożliwiających weryfikację przeprowadzonej analizy MAIC, a także z uwagi na opublikowane (po uzupełnieniu wnioskodawcy) wstępne wyniki badania DESTINY-Gastric04, odstąpiono od przedstawienia wyników analizy MAIC wnioskodawcy w niniejszej AWA.

Na podstawie wstępnych wyników badania DESTINY-Gastric04, autorzy abstraktu wnioskuje, iż trastuzumab derukstekan wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę OS w porównaniu z terapią ramucyrumabem skojarzoną z paklitakselem. Mediana przeżycia całkowitego (OS) była IS dłuższa w grupie leczonej T-DXd niż w grupie leczonej RAM+PAX: 14,7 (12,1; 16,6) miesięcy vs 11,4 (9,9; 15,5) miesięcy, HR 0,70; p = 0,0044.

Dla III linii terapii wnioskodawca dokonał oceny skuteczności na podstawie badania DESTINY-Gastric01. Mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan była IS dłuższa niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię: 12,5 mies. vs 8,9 mies., HR=0,6; 95%CI: (0,42; 0,86); p=0,01, podobnie jak mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 5,6 mies. vs 3,5 mies., HR=0,47, 95% CI: (0,31; 0,71), p<0,05. U pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem odnotowano również IS wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) niż u pacjentów leczonych chemioterapią: 51,3% vs 14,3%, p<0,0001).

Dodatkowo przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą, Zhang 2023, który oparty jest o badanie DESTINY-Gastric01. Mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan była IS dłuższa niż u pacjentów otrzymujących triflurydynę z typiracylem: HR = 0,59; 95%CrI: 0,39 – 0,89; p<0,05, podobnie jak mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): HR = 2,13; 95% CrI: 1,4 – 3,21; p<0,05.

W zakresie bezpieczeństwa, wyniki badania DESTINY-Gastric02 dla II linii terapii wskazują, że działania niepożądane związane ze stosowaniem leku wystąpiły u 95% pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem, u 30% pacjentów były to TEAE ≥ 3 stopnia, a u ok. 13% pacjentów – poważne TEAE. U 10% pacjentów działania niepożądane związane z lekiem spowodowały konieczność przerwania terapii. Dwóch spośród 79 uczestników zmarło w wyniku śródmiąższowej choroby płuc i zapalenia płuc, będących następstwem stosowania leku (działanie zakwalifikowane jako niepożądane prowadzące do zgonu). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, które występowało w stopniu co najmniej umiarkowanym (stopień 3) była anemia, której doświadczyło 14% pacjentów, mdłości – 8% i spadek liczby białych krwinek – 6,3%.

W III linii terapii (badanie DESTINY-Gastric01, rasa azjatycka) zdarzenia niepożądane spowodowane przyjęciem leku dotknęły prawie wszystkich (97,6%) uczestników badania otrzymujących trastuzumab derukstekan oraz

znaczoną większość (90,3%) leczonych chemioterapią. W grupie stosującej trastuzumab derukstekan znacznie częściej występowały zdarzenia ≥ 3 stopnia spowodowane przyjęciem leku (75,2% vs 43,5% dla ChT), poważne zdarzenia spowodowane przyjęciem leku (21,6% vs 8,1% dla ChT) a także zdarzenia prowadzące do przerwania terapii (9,6% vs 4,8% dla ChT). W grupie stosującej trastuzumab derukstekan odnotowano jeden zgon z powodu zapalenia płuc, który zakwalifikowano jako działanie spowodowane przyjęciem leku.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1 Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1 Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było „przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe, w ramach istniejącego programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)””.

Porównywane interwencje

Przyjęto, że komparatorem dla wnioskowanej technologii (T-DXd) jest:

- w II linii leczenia: ramucyrumab + paklitaksel (RAM+PAX);
- w III i kolejnych liniach leczenia: triflurydyna/typiracyl (T/T).

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Oszacowania przeprowadzono osobno dla II i III linii leczenia pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wnioskodawca wskazał, iż pacjent nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowym: „najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych kosztów w niniejszej analizie, tj. koszty programu lekowego i chemioterapii ponoszone są w całości przez płatnika publicznego. Oznacza to, że wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z prezentowanymi wynikami z perspektywy płatnika publicznego”.

Horyzont czasowy

AE przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (wynoszącym 10 lat).

Model

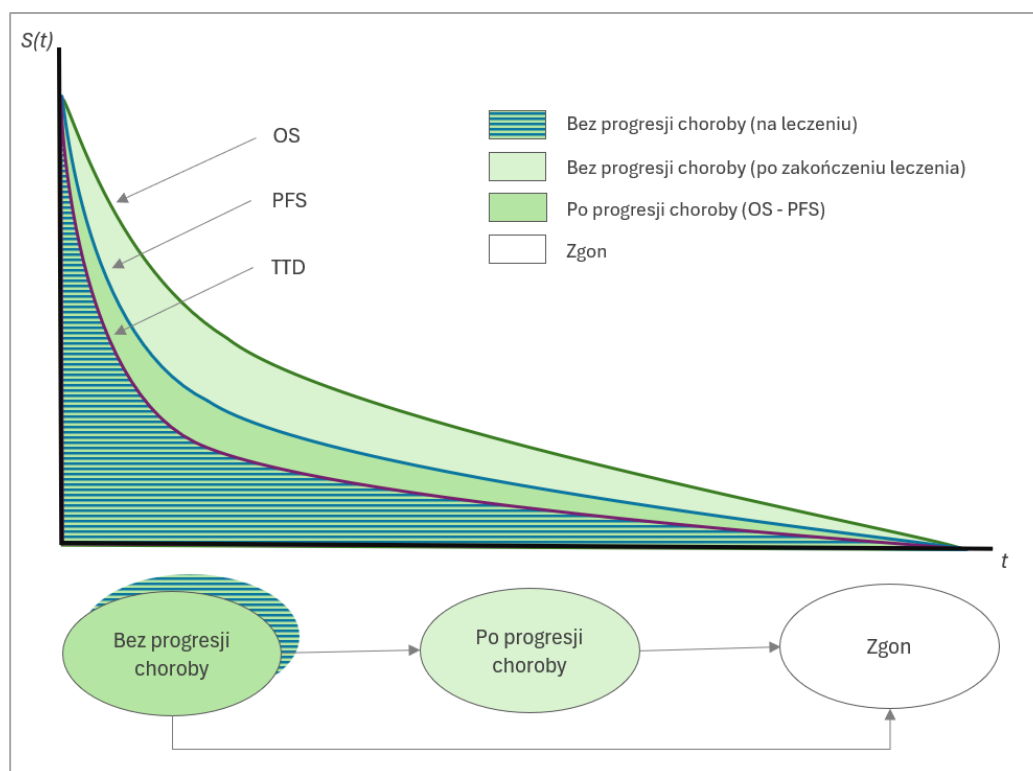
Model farmakoekonomiczny wnioskodawcy został skonstruowany od podstaw (de novo), w programie MS Excel. Wykorzystano analizę przeżycia PartSA (ang. partitioned survival analysis).

W modelu uwzględniono 3 wykluczające się stany zdrowia: bez progresji, progresja choroby oraz zgon. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach oparto na krzywych przeżycia (OS) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i obliczono w następujący sposób:

- bez progresji = PFS;
- progresja choroby = OS – PFS;
- zgon = 1 – OS.

„W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie „wolnym od progresji choroby, PFS” i w każdym cyklu mogą przejść do stanu „progresja choroby” albo „zgon” albo pozostać w stanie „bez progresji”. W stanie PFS są pacjenci leczeni aktywnie oraz chorzy, u których zakończono leczenie. Jeżeli u pacjenta nastąpi progresja choroby, pacjent może pozostać w stanie „progresja choroby” bądź przejść do stanu „zgon” w każdym cyklu modelu”.

W modelu uwzględniono zmiany jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQL, ang. health related quality of life) między stanem „bez progresji” a stanem „progresja choroby”.



Ryc. 1 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wynosi 7 dni, uwzględniono także korektę połowy cyklu. Przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

5.1.2 Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 5. oraz 6. AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy: DESTINY-Gastric02 i RAINBOW (II linia leczenia, porównanie pośrednie) oraz DESTINY-Gastric01 (III i kolejne linie leczenia). Do oszacowań AE wykorzystano indywidualne dane pacjentów. „Przeprowadzono dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS), czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu do zakończenia leczenia (TTD)”.

II linia leczenia

- Analiza przeżycia: w analizie podstawowej, na podstawie wizualnego dopasowania, zastosowano rozkład log-normalny dla wszystkich krzywych, tj. OS, PFS i TTD zarówno dla wnioskowanej technologii i komparatora (inne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości).
- Względna skuteczność: „Z uwagi na brak odnalezionych badań porównujących bezpośrednio T-DXd z ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitaksem, wykorzystano dostarczone przez Wnioskodawcę opracowanie obejmujące porównanie pośrednie”. Do porównania tego zastosowano metodę MAIC: wykorzystano badania DESTINY-Gastric02 dla wnioskowanej technologii (data odcięcia: listopad 2021 r.) i RAINBOW dla terapii ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitaksem.

„Ze względu na brak danych nie przeprowadzono porównania pośredniego dla TTD. W celu ekstrapolacji czasu do przerwania leczenia dla terapii ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitaksem, do krzywej TTD dla terapii T-DXd zastosowano HR dla PFS (HR=0,62, 95%CI: [0,40; 0,96]) T-DXd w porównaniu do terapii ramucyrumab w skojarzeniu z paklitaksem.”

Wykresy przedstawiające długoterminowe ekstrapolacje dla OS, PFS i TTD oraz parametryczne krzywe dopasowania OS i PFS przedstawiono w rozdz. 5.2.2. oraz 5.2.3. AE wnioskodawcy.

III i kolejne linie leczenia

- Analiza przeżycia: Ostatecznie, na podstawie wizualnego dopasowania, w analizie podstawowej zastosowano rozkład log-normalny dla wszystkich krzywych, tj. OS, PFS i TTD (inne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości).

„W badaniu DESTINY-Gastric01 w momencie daty odcięcia danych wystąpiły 84 zdarzenia w ramieniu T-DXd oraz 49 w ramieniu chemioterapii, przy 70% dojrzałości OS”.

Wnioskodawca porównał wyniki badania DESTINY-Gastric01 z wynikami badania obserwacyjnego Makiyama 2018⁸ (pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka, leczeni monoterapią irynotekaniem w co najmniej III linii). Wskazał, iż „Wskaźniki ekstrapolacji uzyskane za pomocą rozkładu log normalnego dla irynotekanu/paklitakselu w modelu są zgodne z tymi zaobserwowanymi w badaniu Makiyama 2018, w którym oszacowano roczny wskaźnik przeżycia OS na 3%”.

- Względna skuteczność: ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących T-DXd z T/T wykorzystano przedstawione w ramach AKL wnioskodawcy porównanie pośrednie, do którego wykorzystano wyniki badań DESTINY-Gastric01 dla wnioskowanej technologii (data odcięcia: czerwiec 2020 r.) oraz badanie TAGS dla T/T.

Wykresy przedstawiające długoterminowe ekstrapolacje dla OS, PFS i TTD oraz parametryczne krzywe dopasowania OS i PFS przedstawiono w rozdz. 5.2.2. i 5.2.3. AE wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo

Wnioskodawca określił kryteria wyboru poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ZN), które zostały następnie uwzględnione w AE. Założono, iż uwzględnione zostaną ZN „związane z leczeniem (gdzie było to możliwe do określenia) „związane z leczeniem (gdzie było to możliwe do określenia), stopnia 3. lub wyższego oraz pojawiające się co najmniej u 5% pacjentów z badania DESTINY-Gastric01. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu (ang. *treatment-related adverse events of special interest*) z badania DESTINY-Gastric01 również uwzględniono, pod warunkiem, że były stopnia 3. lub wyższego i raportowano je u przynajmniej jednego pacjenta”. Ostatecznie uwzględniono następujące ZD: anemię, leukopenię, nudności, obniżoną liczbę neutrofili, zmniejszony apetyt, śródmiąższową chorobę płuc (ILD), zmęczenie, anoreksję, gorączkową neutropenię, ból brzucha, nadciśnienie, ból, biegunkę, neuropatię, wymioty, małopłytkowość, limfopenię oraz hipokaliemię. Częstość ww. zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badań: DESTINY-Gastric02 (T-DXd w II linii leczenia), DESTINY-Gastric01 (T-DXd w III i kolejnych linii leczenia), RAINBOW (RAM+PAX) i TAGS (T/T).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie):

- koszty leków (stosowanych w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii);
- koszty realizacji programu lekowego (diagnostyka, podanie / wydanie leku, monitorowanie);
- koszty podania chemioterapii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia wspomagającego (w tym koszty radioterapii, leczenia przeciwbólowego);
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia;
- koszty opieki terminalnej.

Cenę wnioskowanej technologii ustalono zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego. Koszty pozostałych leków zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 18.09.2024 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku (ceny bez RSS) oraz z portalu IkarPro (ceny z RSS), a także Komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (stan na czerwiec 2024 r.).

⁸ Makiyama 2018: Makiyama A., et al.: Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2018 May;21(3):464–72.

W analizie podstawowej wnioskodawcy, w celu uwzględnienia rzeczywistego zużycia leków, uwzględniono rzeczywistą intensywność dawki (RDI, ang. relative dose intensity) zarówno dla T-DXd, jak i dla komparatorów. „W przypadku pacjentów otrzymujących 2. linię terapii T-DXd uwzględniano RDI oszacowane na podstawie danych z badania DESTINY-Gastric02 (). Z uwagi na brak informacji dotyczących RDI w badaniu DESTINY-Gastric01, przyjęto, że dla populacji stosującej T-DXd w 3. linii RDI będzie na takim samym poziomie jak w przypadku pacjentów otrzymujących 2. linię leczenia. RDI dla terapii RAM+PKL zaczerpnięto z charakterystyki produktu leczniczego dla RAM, natomiast dla T/T – z analizy ekonomicznej dla tego leku stosowanego w 3. linii leczenia przerzutowego raka żołądka” (tj. Lonsurf AE 2022).

Ponadto, „w modelu założono 100% możliwość dzielenia fiolek leku pomiędzy pacjentami, co odpowiada sytuacji, w której płatnik publiczny pokrywa wyłącznie koszty podanej części leku”.

Wnioskodawca wskazał, iż badania (i ich częstotliwość) wykonywane w ramach kwalifikacji i monitorowania programu lekowego B.58 do leczenia ramucyrumabem lub triflurydyną z typiracylem są „zbliżone” do badań we wnioskowanym PL dla T-DXd. „Przyjęto zatem, że wycena punktowa diagnostyki dla trastuzumabu derukstekanu wyniesie również 3 878,00 punktów”. „W związku z drogą podania trastuzumabu derukstekanu oraz ramucyrumabu założono, że każdorazowy wlew dożylny wymagał będzie hospitalizacji lub hospitalizacji w trybie jednodniowym. Natomiast wydanie triflurydyny z typiracylem (postać doustna) rozliczane będzie w ramach świadczenia – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu przed każdym cyklem leczenia”.

Do oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych we wnioskowanej populacji wykorzystano dane z analiz ekonomicznych dla innych leków stosowanych w leczeniu raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego: T/T (lek Lonsurf), RAM+PAX (lek Cyramza) i pembrolizumab (lek Keytruda) oraz dane z analiz ekonomicznych dla leku Enhertu stosowanego w leczeniu raka piersi. Uwzględniono wskaźnik inflacji w sektorze zdrowie, zaczerpnięty z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) nt. wskaźników cen na koniec roku dla lat 2017-2024.

Użyteczności stanów zdrowia

„Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania DESTINY-Gastric02 oraz analizy NICE TA378”. Wnioskodawca wskazał, iż „średnie wartości użyteczności są wyższe w badaniu DESTINY-Gastric01 w porównaniu do badania DESTINY-Gastric02, co może wynikać z różnic w charakterystyce początkowej w obu badaniach. W związku z tym, aby uniknąć stosowania wyższych wartości użyteczności dla 3. lub kolejnych linii leczenia, użyteczność dla stanu zdrowia PFS w 3. linii leczenia zaczerpnięto z badania DESTINY-Gastric02”.

Ze względu na fakt, iż w badaniu DESTINY-Gastric02 nie przedstawiono danych EQ-5D u pacjentów po progresji choroby, wnioskodawca określił wartości użyteczności dla stanu zdrowia PPS na podstawie analizy dla ramucyrumabu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego uprzednio leczonego chemioterapią (TA378): „spadek użyteczności związany z progresją choroby zaczerpniętego z analizy TA378 zastosowano do wartości użyteczności PFS z badania DESTINY-Gastric02”.

Alternatywne wartości użyteczności, określone na podstawie publikacji odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, testowano w ramach analizy wrażliwości.

„Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów został uwzględniony w analizie poprzez jednorazowe obniżenie wyniku QALY w pierwszym cyklu podania leku w związku z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń”.

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 25. Wybrane założenia analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr / założenie		Wartość	Źródło
Charakterystyka pacjentów	populacja w II linii leczenia		badanie DESTINY-Gastric02 – europejska kohorta pacjentów
	populacja w III linii leczenia		

Parametr / założenie		Wartość	Źródło
Skuteczność			
OS	II linia leczenia		badanie DESTINY-Gastric02, założenie wnioskodawcy
	III i kolejne linie leczenia		badania DESTINY-Gastric01 i TAGS (porównanie pośrednie-analiza MAIC wnioskodawcy)
PFS	II linia leczenia		badanie DESTINY-Gastric02, założenie wnioskodawcy
	III i kolejne linie leczenia		badania DESTINY-Gastric01 i TAGS (porównanie pośrednie-analiza MAIC wnioskodawcy)
Skuteczność względna OS: T-DXd vs RAM+PAX			badania DESTINY-Gastric02 i RAINBOW (porównanie pośrednie-analiza MAIC wnioskodawcy)
Skuteczność względna PFS: T-DXd vs RAM+PAX			
Skuteczność względna OS: T-DXd vs T/T			badania DESTINY-Gastric01 i TAGS (porównanie pośrednie-analiza MAIC wnioskodawcy)
Skuteczność względna PFS: T-DXd vs T/T			
Częstość zdarzeń niepożądanych	T-DXd w II linii leczenia	Tabela 9. w AE wnioskodawcy	badanie DESTINY-Gastric02
	T-DXd w III i kolejnych liniach leczenia		badanie DESTINY-Gastric01
	RAM+PAX		badanie RAINBOW
	T/T		badanie TAGS
Wartości użyteczności			
Stan PFS			badanie DESTINY-Gastric02, analiza NICE TA378
Stan PPS			
Obniżenie wartości użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych		Tabela 14. w AE wnioskodawcy	Tabela 9. w AE wnioskodawcy
Koszty			
Enhertu	CHB z RSS		założenie wnioskodawcy
	CHB bez RSS		

Parametr / założenie			Wartość	Źródło
Cyramza (ramucyrumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 ml mg/ml, 2 fioł.po 10 ml			2 805,00 zł	portal IkarPRO
paklitaksel – koszt pojedynczej dawki		55,70 zł	Komunikat DGL (stan na czerwiec 2024 r.), badanie DESTINY-Gasric02, założenia wnioskodawcy	
Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabl. powł. – CHB z RSS	15+6,14 mg, 20 szt.		1 970,49 zł	portal IkarPRO
	15+6,14 mg, 60 szt.		5 911,47 zł	
	20+8,19 mg, 20 szt.		2 627,32 zł	
	20+8,19 mg, 60 szt.		7 881,96 zł	
RDI	T-DXd			badanie DESTINY-Gastric02
	RAM	98,6%	ChPL Cyramza	
	PAX	87,7%		
	T/T	84,7%	Lonsurf AE 2022	
Koszty realizacji programu lekowego			Tabela 21. w AE wnioskodawcy	Zrządzenie Prezesa NFZ nr 76/2024/DGL, Informator o umowach NFZ, założenie wnioskodawcy
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			Tabela 24. w AE wnioskodawcy	Lonsurf AE 2023, Keytruda AE 2022, Cyramza AE 2016, Enhertu AE 2024, Enhertu AE 2022, dane GUS, założenia wnioskodawcy
Koszty leczenia wspomagającego za 1 podanie	morfina	1,39 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 68/2024/DSOZ, Statystyki NFZ	
	transfuzja krwi	662,57 zł		
	radioterapia	4 021,85 zł	Cyramza AE 2016	
Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia – za 1 wizytę		77 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ, założenia wnioskodawcy	
Koszty opieki terminalnej		5 908,90 zł	Lonsurf AE 2023, dane GUS	

5.2 Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1 Wyniki analizy podstawowej

II linia leczenia, porównanie T-DXd vs RAM+PAX

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej, porównanie T-DXd vs RAM+PAX

Parametr	Perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną) z RSS / bez RSS	
	T-DXd	RAM+PAX
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	/ 844 139	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie T-DXd w miejsce RAM+PAX jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania T-DXd vs RAM+PAX, w wariancie [REDACTED] (bez RSS: 844,1 tys. zł/QALY). Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

III i kolejne linie leczenia, porównanie T-DXd vs T/T

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej, porównanie T-DXd vs T/T

Parametr	Perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną) z RSS / bez RSS	
	T-DXd	T/T
Koszt leczenia [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED] 747 710	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie T-DXd w miejsce T/T jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania T-DXd vs T/T w wariancie [REDACTED] (bez RSS: 747,7 tys. zł/QALY). Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2 Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej dla poszczególnych porównań, oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla porównania T-DXd vs RAM+PAX (II linia leczenia), perspektywa NFZ: [REDACTED]
- dla porównania T-DXd vs T/T (III i kolejne linie leczenia), perspektywa NFZ: [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe, z perspektywy NFZ, są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto (por. rozdz. 1. niniejszej AWA).

Wnioskodawca wskazał, iż „ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej”. Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto ocenianego leku, przy których następuje zrównanie oszacowanych kosztów porównywanych technologii, wynoszą (niezależnie od uwzględnienia RSS):

- dla porównania T-DXd vs RAM+PAX (II linia leczenia): [REDACTED]
- dla porównania T-DXd vs T/T (III i kolejne linie leczenia): [REDACTED]

Oszacowane wartości maksymalne są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Założenie wnioskodawcy, że okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji zachodzą jest zasadne. Jednakże, z uwagi na wstępne wyniki randomizowanego badania DESTINY-Gastric04 (opublikowane po przekazaniu uzupełnień wnioskodawcy) wskazujące na wyższość ocenianej interwencji nad ramucyrumabem i paklitaksem u pacjentów leczonych w II linii terapii w zakresie m.in. przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, co sprawia, że **zdaniem analityków Agencji obecnie okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji zachodzą jedynie w przypadku terapii w III linii.**

⁹ 217 641 zł/QALY

5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną (jednokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Analiza deterministyczna

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia (łącznie 27 scenariuszy dla II linii leczenia oraz 26 scenariuszy dla III i kolejnych linii leczenia):

- alternatywne dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów: odsetek mężczyzn oraz masę ciała; [REDACTED]
- alternatywne wartości HR dla skuteczności względnej;
- wartości użyteczności określone na podstawie alternatywnych źródeł danych;
- brak wpływu AEs na jakość życia pacjentów;
- alternatywne wartości względnej intensywności dawki poszczególnych terapii (tj. T-DXd, RAM i PAX oraz T/T);
- koszt podania chemioterapii w ramach hospitalizacji;
- alternatywne koszty leczenia AEs;
- alternatywne koszty opieki terminalnej;
- brak dyskontowania.

Szczegółowy opis testowanych parametrów znajduje się w rozdz. 9.2.1. i 13.5. AE wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało największe zmiany lub zmianę wnioskowania (wyniki zaznaczono czcionką pogrubioną) w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 9.2.1. AE wnioskodawcy.

II linia leczenia



Ryc. 2 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy, II linia leczenia, wariant z RSS

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wzrost współczynnika ICUR był spowodowany uwzględnieniem górnej granicy przedziału ufności HR dla krzywej OS w ramieniu RAM+PAX ([REDACTED]), wówczas wariancie z RSS ICUR wynosi [REDACTED] zł/ QALY [REDACTED] w stosunku do wyniku analizy podstawowej).

Największy spadek współczynnika ICUR powodowało [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Współczynnik ICUR w wariancie z RSS wynosi [REDAKTOWANE] zł/ QALY [REDAKTOWANE] w stosunku do wyniku analizy podstawowej)

III i kolejne linie leczenia



Ryc. 3 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy, III i kolejne linie leczenia, wariant z RSS

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na wzrost wyniku AE miało uwzględnienie alternatywnej wartości HR dla przeżycia całkowitego ([REDAKTOWANE]). Współczynnik ICUR w wariancie z RSS wyniósł [REDAKTOWANE] zł/ QALY [REDAKTOWANE] w stosunku do wyniku analizy podstawowej).

Największy wpływ na spadek wyniku AE miało uwzględnienie minimalnej wartości RDI dla T-DXd. Współczynnik ICUR wyniósł [REDAKTOWANE] zł/ QALY [REDAKTOWANE] w stosunku do wyniku analizy podstawowej).

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy probabilistycznej wskazują zbieżność z wynikami analizy podstawowej:

- w II linii terapii współczynnik ICUR przy uwzględnieniu RSS wyniósł [REDAKTOWANE] (w analizie podstawowej: [REDAKTOWANE]),
- w III linii terapii współczynnik ICUR przy uwzględnieniu RSS wyniósł [REDAKTOWANE] (w analizie podstawowej: [REDAKTOWANE]).

Wnioskodawca nie wskazał, jakie jest prawdopodobieństwo opłacalności terapii, napisał jedynie, że w II linii terapii „niemal wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, czyli T-DXd jest droższe i lepsze od komparatora”, zaś w III linii terapii „wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności – T-DXd pozostaje strategią droższą, jednak bardziej skuteczną”.

5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. 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	—
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	—
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Skuteczność T-DXd zarówno w II, jak i III linii terapii oparto o nieopublikowaną analizę MAIC wnioskodawcy. O ile na dzień złożenia wniosku (i przekazania uzupełnionych analiz) nie były dostępne wstępne wyniki RCT DESTINY-Gastric04 i wnioskodawca nie mógł ich wykorzystać, o tyle w III linii terapii dostępne były wyniki metaanalizy Zhang 2023.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	—
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	—
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Wykorzystano przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach analizy ekonomicznej dla innego produktu leczniczego, tj. leku Lonsurf (triflurydyna z typiracylem) stosowanego w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka (data ww. przeglądu: 20.07.2022 r.). Tym samym pominięto przeprowadzenie przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia dla części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów leczonych w ramach II linii.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	—
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	—

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4.7. i 10. AE wnioskodawcy):

- „Ograniczeniem modelu ekonomicznego jest brak bezpośrednich badań porównawczych pomiędzy ocenianym lekiem a komparatorami, co może wpływać na wiarygodność oszacowań efektywności względnej”;
- „Dodatkowo, w przypadku 2. linii leczenia, dane kliniczne pochodzą wyłącznie z badania jednoramiennego, które nie obejmuje grupy kontrolnej, co ogranicza możliwość oceny różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii. (...) Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne, które bezpośrednio porównuje T-DXd z RAM+PAX w 2. linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-

dotatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (**komentarz analityka Agencji**: badanie DESTINY-Gastric04¹⁰). Badanie znajduje się na etapie rekrutacji pacjentów. Jego wyniki będą kluczowe dla weryfikacji założeń przyjętych w niniejszej analizie, ponieważ dostarczą bezpośrednich dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii w porównaniu do standardowej opcji leczenia”.

Komentarz analityka Agencji: po przekazaniu uzupełnień wnioskodawcy, opublikowane zostały wstępne wyniki badania DESTINY-Gastric04, co zostało przedstawione w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

- Ograniczenia PartSA:
 - „Punkty końcowe przeżycia modelowane są niezależnie”;
 - „Ekstrapolacja dla danego punktu końcowego odzwierciedla jedynie trendy tego punktu końcowego w ramach badania”;
 - „Niepewne ekstrapolacje w przypadku „niedojrzałych” danych”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem RAM+PAX i T/T wykonano analizę kosztów-użyteczności, wykorzystując wyniki analizy klinicznej. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.
- Oszacowania w ramach AE zostały przeprowadzone jedynie z perspektywy NFZ, a modele ekonomiczne wnioskodawcy nie umożliwiają przeprowadzenie oszacowań z perspektywy wspólnej. Warto zwrócić uwagę, iż w AE dla leku Enhertu stosowanego w raku piersi (Enhertu AE 2022) oraz AE dla leku Cyramza (ramucyrumab) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka (Cyramza AE 2016) przeprowadzono analizę zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej (kategorie kosztów były porównywalne).
- Wnioskodawca założył 100% możliwość dzielenia fiolek leku pomiędzy pacjentami, jednakże ChPL Enhertu wskazuje, iż przygotowany do podania produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Warto by było przetestować wariant alternatywny, w którym fiołki nie są dzielone między pacjentami. Modele elektroniczne wnioskodawcy umożliwiają przetestowanie alternatywnych odsetków dzielenia fiolek pomiędzy pacjentami: 0% i 50%.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonych modelach ekonomicznych (osobne modele: dla II linii oraz III i kolejnych linii leczenia).

5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu

Większość danych wejściowych do modelu została wybrana w sposób prawidłowy i uzasadniona. Wyjątek stanowią dane dotyczące względnej skuteczności w III linii leczenia. Wykorzystano dane z nieopublikowanego porównania pośredniego wnioskodawcy, mimo iż były dostępne dane z publikacji Zhang 2023, przedstawione w AKL wnioskodawcy. Dane wykorzystane w modelu są korzystniejsze dla ocenianej interwencji niż dane z publikacji Zhang 2023.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca wskazał, iż „testowano model poprzez użycie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, powtarzalności wyników modelu przy użyciu równoważnych wartości.

¹⁰ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934?cond=Stomach%20Neoplasms&intr=enhertu&checkSpell=&rank=4&tab=results> (data dostępu: 15.05.2025 r.)

Analizowano także kod programu w celu wykrycia błędów syntaktycznych. W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej dokonano korekty zidentyfikowanych nieścisłości. W AE wnioskodawcy nie przedstawiono wyników przeprowadzonych działań.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego. Zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną (Mudumba 2024 – patrz też rozdz. 5.4. niniejszej AWA), dotyczącą opłacalności zastosowania T-DXd u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (patrz rozdz. 13.1. w AE wnioskodawcy).

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki 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 są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy i nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Walidacja zewnętrzna

„Walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu na etapie dopasowania krzywych przeżycia do danych z badań klinicznych”.

5.3.4 Obliczenia własne Agencji

Kluczowe ograniczenia analiz wnioskodawcy związane są z podstawowymi założeniami (nowe dane dotyczące skuteczności T-DXd w II linii leczenia, opublikowane już po złożeniu uzupełnień wnioskodawcy, niewykorzystanie opublikowanych danych dotyczących względnej skuteczności w III linii leczenia). Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca testował zmianę ww. wartości w ramach analiz wrażliwości, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4 Komentarz Agencji

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Enhertu z ramucyrumabem i paklitakselem w II oraz z triflurydyną i typiracylem w III linii terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ, tożsamej perspektywie wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Enhertu

Oszacowany ICUR dla porównania T-DXd vs RAM+PAX, w wariancie z RSS wyniósł (bez RSS: 844,1 tys. zł/QALY). Oszacowany **ICUR** dla porównania T-DXd vs T/T w wariancie z RSS wyniósł (bez RSS: 747,7 tys. zł/QALY). Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Kluczowym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest fakt, iż zarówno w II, jak i w III linii leczenia analizę ekonomiczną oparto o nieopublikowane analizy MAIC wnioskodawcy. Analiza taka zakłada korektę o różnice w charakterystyce populacji. Wnioskodawca nie przekazał danych źródłowych umożliwiających weryfikację prawidłowości przeprowadzonego procesu dopasowania. W ramach uzupełnienia wskazał: „Niestety, nie mamy możliwości udostępnienia danych z poziomu pacjenta, ze względu na ograniczenia wynikające z obowiązujących umów, przepisów dotyczących ochrony danych osobowych oraz wewnętrznych zasad przetwarzania informacji wrażliwych. Jednocześnie zapewniamy, że analiza została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi standardami metodologicznymi i przy zachowaniu pełnej integralności danych zagregowanych, w oparciu o wytyczne przedstawione w dokumencie *Population-adjusted indirect comparisons: A review of methods for aggregate-level matching and regression adjustment* opracowanym przez NICE Decision Support Unit.” Bazowanie na danych nieopublikowanych, których nie można zweryfikować, jest obarczone niepewnością.

W momencie składania wniosku, ani uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych nie były dostępne wyniki randomizowanego badania DESTINY-Gastric04, więc wnioskodawca nie mógł ich uwzględnić.

Wynik porównania pośredniego T-DXd vs RAM+PAX w zakresie przeżycia całkowitego:), zaś w opublikowanych wynikach badania DESTINY-Gastric04 HR=0,70 (95%CI: 0,55; 0,90).

W III linii leczenia były dostępne opublikowane wyniki metaanalizy Zhang 2023, której jakość wnioskodawca ocenił jako wysoką i opisał w ramach analizy klinicznej, można było je wykorzystać zamiast wyników nieopublikowanej analizy MAIC.

wyniki badania Zhang 2023 (wynik porównania pośredniego T-DXd vs T/T w zakresie przeżycia całkowitego: HR=0,60 (95% CI: 0,42; 0,86).

Kluczowe ograniczenia analiz wnioskodawcy związane są z podstawowymi założeniami (nowe dane dotyczące skuteczności T-DXd w II linii leczenia, opublikowane już po złożeniu uzupełnień wnioskodawcy, niewykorzystanie opublikowanych danych dotyczących względnej skuteczności w III linii leczenia). Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca testował zmianę ww. wartości w ramach analiz wrażliwości, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

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 (AWB) i modelem wnioskodawcy.

6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan, T-DXd) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe, w ramach istniejącego programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (za początek przyjęto połowę roku 2025).

Populacja

Wnioskowana populacja docelowa dla technologii wnioskowanej jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku Enhertu i z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym (w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

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

Scenariusz nowy uwzględnia refundację leku Enhertu dla kwalifikujących się pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym), spełniających kryteria kwalifikacji zawarte w proponowanym opisie programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

W ramach analizy wrażliwości (w celu oceny wpływu oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy), przeprowadzona została analiza wartości skrajnych, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. liczebności populacji, częstości stosowania kolejnych linii leczenia (przez pacjentów stosujących w 1. linii leczenie anty-HER2).

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

6.1.2 Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na nowotwór żołądka (KRN), stopnia zaawansowania nowotworów (SEER) oraz statusu receptora HER2 (Dijksterhuis 2020). Dodatkowo uwzględniono dane o rozkładzie pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia, w tym wyniki badań Luna 2024.

Tabela 29. Oszacowania wnioskodawcy dot. liczebności populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka	[redacted] w zależności od roku (prognoza zapadalności na rok [redacted])	Epidemiologia, KRN
Stopień zaawansowania nowotworów	56,5% pacjentów (33,3% n. uogólniony; 23,2% n. regionalny)	SEER 2012-2021
Odsetek chorych z HER2	16% GEJC 12% GC	Dijksterhuis 2020
Odsetek chorych z GC/GEJC z HER2+ (średnia)	13,4% (351 pacjentów)	
Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia (po transtuzumabie)	32,0% - 2.linia leczenia 10,5% - 3.linia leczenia	Luna 2024*
	42,5% - 2.linia leczenia 18,9% - 3.linia leczenia	Le 2020**
Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem w PL B.58	[redacted]	dane NFZ
Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem od 2023 r. w ramach chemioterapii	[redacted]	
Średnia roczna liczebność populacji oszacowana przez Wnioskodawcę	[redacted]	Prognoza 07.2025-06.2026

Dane wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych (*scenariusz minimalny; **scenariusz maksymalny. SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results program amerykańskiej agencji rządowej National Cancer Institute, który zbiera, analizuje i publikuje dane dotyczące zapadalności, przeżywalności i leczenia nowotworów w Stanach Zjednoczonych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy opartymi o ww. dane i założone prognozy, ostatecznie roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oszacowano na poziomie [redacted]

Dawkowanie

Zastosowane dawkowanie oparto na założeniach przedstawionych w AE, tj. uwzględniono rzeczywistą intensywność dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*).

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy koszty przyjęto w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego (koszty niezdyskontowane) uwzględniając następujące kategorie:

- koszt leku T-DXd (z RSS i bez RSS);
- koszty leków triflurydyna/typiracyl;
- koszty leków ramucyrumab + paklitaksel;
- koszty diagnostyki w programie lekowym (PL);
- koszty podania leków (w ramach PL i chemioterapii).

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym przyjęto udziały na poziomie 0% dla T-DXd oraz 100% dla RAM+ PAX oraz T/T. Wszyscy pacjenci w 2. linii leczenia będą leczeni wyłącznie RAM+PAX, natomiast w 3. wszyscy pacjenci otrzymają terapię T/T. Leczenie T-DXd z uwagi na brak refundacji, nie będzie stosowane we wnioskowanej populacji.

W scenariuszu nowym przyjęto [redacted]

Tabela 30. Udziały w rynku w analizie podstawowej – dane wnioskodawcy

Linia leczenia	Produkt leczniczy	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
		I rok	II rok	I rok	II rok
2	RAM+PAX	100%	100%		
	T-DXd	0%	0%		
3	T/T	100%	100%		
	T-DXd	0%	0%		

* RAM+PAX - ramucyrumab + paklitakselu, T-DXd – trastuzumab derukstekan, T/T- trifluridyna i typiracyl.

6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji HER2+ GC/GEJC

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wnioskodawca analizę wpływu na budżet przedstawił z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uzasadniając to tym, że finansowanie leczenia w ramach programów lekowych i chemioterapii w całości pokrywane jest z budżetu NFZ. Przyjęto więc, że perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa wspólna są tożsame.

Obecnie finansowane ze środków publicznych są: ramucyrumab + paklitaksel (RAM+PAX, 2. linia leczenia) oraz trifluridyna i typiracyl (T/T, 3. linia leczenia).

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci w 2. linii leczenia będą stosowali wyłącznie RAM+PAX, natomiast w 3. linii wszyscy pacjenci otrzymają terapię T/T. Leczenie T-DXd z uwagi na brak refundacji, nie będzie stosowane we wnioskowanej populacji.

W scenariuszu nowym terapia T-DXd będzie stosowana

Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS [zł]		Perspektywa NFZ bez RSS [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty T-DXd				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty T-DXd				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty T-DXd				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne			26 194 110	32 191 223

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu terapii T-DXd ze środków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych, prognozowane wydatki NFZ kształtować się będą następująco:

- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, [REDACTED]
- bez uwzględnienia RSS, wydatki wzrosną odpowiednio o 26,2 mln zł w I roku oraz o 32,2 mln zł w II roku.

W ocenie wnioskodawcy „przewidywany wzrost wydatków wynika z wyższej skuteczności trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z komparatorami, przez co dochodzi do wydłużenia czasu leczenia pacjentów stosujących terapię z udziałem T-DXd, względem czasu leczenia pacjentów stosujących komparatory. Trastuzumab derukstekan pozwala wydłużyć zarówno życie pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, jak i czas bez progresji choroby, dlatego okres leczenia chorych uległ znacznemu wydłużeniu”.

6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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?	?	Założenia wnioskodawcy zostały uzasadnione na podstawie dostępnych danych NFZ oraz piśmiennictwa. Jednakże istnieje niepewność dotycząca liczby pacjentów, u których oceniana interwencja będzie stosowana. Eksperci wskazali, iż liczba pacjentów w ocenianym wskazaniu może wynosić między 100-120 a 300-400 rocznie. Uwagę zwracają kwestie związane z oznaczaniem statusu HER-2 wskazane przez ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie przetestowano scenariusza zakładającego, że wzrośnie liczba testów oznaczających status HER-2. Wnioskodawca wskazuje, iż „wprowadzenie leku przeznaczonego dla pacjentów z ekspresją HER2+ w dalszych liniach leczenia – w sytuacji, gdy w pierwszej linii od lat refundowany jest trastuzumab wymagający oznaczenia statusu HER2+ – nie wpłynie istotnie na zakres diagnostyki w tym obszarze.” Biorąc pod uwagę, iż wytyczne DGHO 2023 kładą nacisk na powtórne oznaczenie HER2 po niepowodzeniu pierwszej linii terapii przy użyciu trastuzumabu, warto by było sprawdzić, jak zmiana tego parametru wpłynie na wynik.
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?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Analitycy Agencji nie odnaleźli w analizach wnioskodawcy i załączonym modelu oszacowanej liczby opakowań niezbędnej do terapii całej populacji. Dokonane własne oszacowania wskazują, że liczba opakowań wskazana we wniosku będzie wystarczająca do pokrycia zapotrzebowania.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy) dotyczą niepewności w zakresie:

- Liczebności populacji docelowej, w której zastosowana zostanie wnioskowana technologia. W analizie wykorzystano dane z różnych źródeł (dane epidemiologiczne, KNR, NFZ a także dostępne publikacje). Na ich podstawie dokonano oszacowania.
- Dostępność danych dotyczących kolejnych linii leczenia pacjentów stosujących trastuzumab jako terapie pierwszego rzutu.

Ograniczenia odnalezione przez analityków Agencji:

- Część danych do budżetu BIA zaczerpnięta została z AE w związku z tym ograniczenia AE mają też wpływ na ograniczenie analizy wpływu na budżet.
- Oszacowana liczebność populacji wiąże się z niepewnością. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Enhertu byłby pierwszą terapią celowaną anty-HER2 u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej linii terapii opartej o trastuzuamb. Nie ma pewności m.in. jak duży odsetek pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem skorzysta z terapii lekiem Enhertu, czy refundacja ocenianej interwencji wpłynie na odsetek chorych, u których oznaczany będzie status HER-2 (wytyczne kliniczne zalecają oznaczenie statusu HER-2 zarówno przed pierwszą linią, jak i po niej), w ilu ośrodkach będzie prowadzony program lekowy.

Wyniki analiz wrażliwości

W ramach BIA testowano wpływ zmian kluczowych parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki (przy założeniu, że pozostałe parametry pozostają na poziomie analizy podstawowej).

Przetestowano alternatywne scenariusze (szczegóły AWB wnioskodawcy, rozdz. 4,4), w których testowano zmienność wybranych parametrów, takich jak:

- 1) częstość stosowania kolejnych linii leczenia po zastosowaniu terapii anty-HER2 w pierwszej linii;
- 2) występowanie u chorych statusu HER2+ wynoszącego 12% dla GC w wariancie minimalnym i 16% dla GEJC w wariancie maksymalnym, w odniesieniu do analizy podstawowej wynoszącej 13,4% [Dijksterhuis 2020];
- 3) odsetek pacjentów kontynuujących leczenie: w 2.linii – 32,8% i w 3. linii 10,2% w stosunku do analizy podstawowej wynoszącej odpowiednio 32,0% i 10,5%;
- 4) zapadalność na GC – wg prognoz zapadalność na GC maleje, jednak w analizie wrażliwości przyjęto scenariusz zakładający utrzymanie prognozy na poziomie z 2024 roku – ostatniego roku, dla którego KRN sporządził prognozę;
- 5) odsetek pacjentów zdiagnozowanych na HER2-dodatni GC/GEJC: 2 174 z 3 291 badanych pacjentów było poddanych diagnozie w kierunku HER2+ [Le 2020].



- 22,01 mln zł w I roku refundacji oraz 27,37 mln w II roku refundacji (4,18 mln zł mniej niż w analizie podstawowej w I roku refundacji oraz o 4,82 mln mniej w II roku) - wariant bez RSS; obniżenie odpowiednio o ok. 16% i 15 %

- 38,40 mln zł w I roku refundacji oraz 47,12 mln w II roku refundacji (12,19 mln zł i 14,93 mln zł więcej niż w analizie podstawowej odpowiednio w I i II roku) - wariant bez RSS
- i wzrastają o ok. 46% w I i II roku (bez RSS)

Wyniki analizy wrażliwości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości - oszacowania wnioskodawcy

Parametr	Koszty inkrementalne [mln zł] /bez RSS		Różnica procentowa	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	26,19	32,19	-	-
Scenariusz minimalny	22,01	27,37	-16,0%	-15,0%
Scenariusz maksymalny	38,38	47,12	46,5%	46,4%
HER2-dodatni - wartość min (12%)	23,51	28,90	-10,2%	-10,2%
HER2-dodatni - wartość max (16%)	31,35	38,53	19,7%	19,7%
Kolejne linie leczenia (dane z lat 2011-2021)	26,64	32,75	1,7%	1,7%
Zapadalność na poziomie z 2024 r.	26,30	32,43	0,4%	0,7%
Diagnoza HER2+GC/GEJC - Le 2020	25,59	31,45	-2,3%	-2,3%

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zidentyfikowali pewne ograniczenia AWB wnioskodawcy, jednakże z uwagi na brak wiarygodnych danych alternatywnych, odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji spowoduje:

- w wariantcie bez RSS wzrost wydatków o ok. 26,20 mln zł. w I roku i o 32,20 mln zł w II roku refundacji.

W analizie wrażliwości koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym w stosunku do analizy podstawowej wynosiły:

- bez RSS - 22,01 mln zł (spadek o 16,0%) w I roku i 27,37 mln zł (spadek o 15,0%) w II roku refundacji;

Natomiast w analizie wrażliwości w scenariuszu maksymalnym koszty inkrementalne w stosunku do analizy podstawowej wynosiły:

- bez RSS – 38,38 mln zł (wzrost o 46,5%) w I roku i 47,12 mln zł (wzrost o 46,4%) w II roku refundacji

Jako kluczowe ograniczenie analizy należy wskazać niepewność dotyczącą liczby pacjentów, którzy skorzystają z terapii nowym lekiem w 2. i 3. linii leczenia.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie różnic we wnioskowanym programie lekowym względem zapisów w ChPL Enhertu, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA.

Tabela 35. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Kryteria kwalifikacji (...) 17) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka określana jako wynik IHC /3+/ lub IHC /2+//wynik + w badaniu ISH	„Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek ≥ 2 według hybrydyzacji in situ (ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu”.	Zdaniem analityków Agencji należy doprecyzować zapisy wnioskowanego programu lekowego w zakresie oznaczenia statusu HER2, tak, aby były spójne z zapisami ChPL Enhertu (patrz też uwagi do PL zgłoszone przez eksperta klinicznego w tabeli poniżej).
Badania przy kwalifikacji: 1.5. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia trastuzumabem derukstekanem: 1) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej).		Wytyczne kliniczne DGHO 2023 zalecają sprawdzenie statusu HER-2 przed terapią trastuzumabem derukstekanem, zwłaszcza jeśli planowane jest zastosowanie terapii w II linii, w której istnieje ważna terapia alternatywna w postaci ramucyrymabu w skojarzeniu z paklitaksemem. Zalecenie to wynika z kryteriów włączenia do badania Destiny-GC-02 oraz wiedzy, że u ok. 30% pacjentów leczonych trastuzumabem w I linii występuje utrata statusu HER-2 dodatniego.

W ramach prośby o opinie ekspertów klinicznych, zwrócono się również o ewentualne uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymane uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Uwagi do poszczególnych części programu lekowego zgłoszone przez eksperta klinicznego

Część programu lekowego	Prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem specjalista onkologii klinicznej Gdański Uniwersytet Medyczny
Kryteria kwalifikacji	„Proponuję doprecyzowanie statusu HER2 jako IHC 3+ lub IHC 2+ z potwierdzoną amplifikacją w FISH”
Kryteria wyłączenia z programu	„Dodanie aktywnej choroby płuc jako przeciwwskazania”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Wykluczenie aktywnej choroby płuc na podstawie TK”
Monitorowanie leczenia	„Regularne TK i ocena objawów śródmiąższowej choroby płuc”
Monitorowanie programu	„Scentralizowane rejestry chorych z HER2+ nowotworami żołądka”

Prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik ocenił wszystkie zapisy zmodyfikowanego programu lekowego jako prawidłowe. Dr n. med. Joanna Streb nie zgłosiła uwag do wnioskowanego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu w ocenianym wskazaniu, 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 – <https://awttc.nhs.wales/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.gov.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.05.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Enhertu, trastuzumab deruxtecan.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje: 1 pozytywną z ograniczeniem, 2 negatywne, a także 1 dokument, w którym zarekomendowano refundację leku Enhertu w leczeniu raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego w ramach III i kolejnych linii leczenia oraz nie rekomendowano jego stosowania w ramach II i wcześniejszych linii leczenia.

W rekomendacji pozytywnej (CADTH 2025, Kanada) zastosowano ograniczenie czasowe i uzależniono ją od ponownej oceny dodatkowych dowodów, wskazano też na konieczność redukcji kosztów terapii lekiem Enhertu.

W rekomendacji francuskiej (HAS 2023) wskazano, iż lek Enhertu zapewnia niewielką wartość dodaną kliniczną (CAV IV) w obecnej ścieżce leczenia jako leczenie trzeciej lub późniejszej linii, obejmujące Lonsurf (triflurydyna/typiracyl). Natomiast w odniesieniu do stosowania Enhertu w II linii leczenia uznano, iż korzyści kliniczne są niewystarczające.

W rekomendacji niemieckiej (G-BA 2023) wskazano, iż dodatkowa korzyść ze stosowania Enhertu w miejsce komparatorów nie została udowodniona – zarówno w ramach II, jak i III linii leczenia.

Negatywna rekomendacja szkocka (SMC 2024) wynika z braku złożonego wniosku refundacyjnego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Enhertu

Organizacja, rok	Produkt leczniczy i wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2025 (Kanada)	Enhertu (trastuzumab derukstekan) , we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie	Rekomendacja: pozytywna czasowo ograniczona <u>Ograniczenie:</u> • Rekomendacja jest ograniczona czasowo i uzależniona od ponownej oceny dodatkowych dowodów. • Lek Enhertu powinien być refundowany wyłącznie dorosłym pacjentom z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub GEJ, którzy wcześniej otrzymali leczenie oparte na trastuzumabie w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, są w stosunkowo dobrym stanie zdrowia i nie mają objawowego ucisku rdzenia kręgowego, klinicznie aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego ani bieżącej śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc. • Warunki: Lek będzie przepisywany przez specjalistę mającego doświadczenie w leczeniu ocenianego wskazania; redukcja kosztów Enhertu.

Organizacja, rok	Produkt leczniczy i wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<u>Uzasadnienie:</u> - Dowody z badania klinicznego wykazały, że terapia lekiem Enhertu może powodować zmniejszenie się lub zanik guzów, opóźniać postęp choroby i przedłużać życie u dorosłych pacjentów, u których wystąpił nieoperacyjny lub przerzutowy, centralnie potwierdzony HER2-dodatni rak żołądka lub GEJ, u których wystąpił postęp choroby w trakcie lub po terapii pierwszego rzutu schematem zawierającym trastuzumab. - Enhertu zaspokaja niektóre potrzeby pacjentów, ponieważ stanowi alternatywną opcję leczenia, która może przynieść korzyści w zakresie kontroli choroby i wydłużenia życia. - Na podstawie oceny ekonomicznej w zakresie opieki zdrowotnej, lek Enhertu w cenie katalogowej nie przedstawia dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej, dlatego też konieczna jest obniżka ceny.
HAS 2023 (Francja)	Enhertu (trastuzumab derukstekan), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, we wskazaniu: rak żołądka i gruczolakorak połączenia żołądkowo-przelykowego (GEJ)	Rekomendacja: - pozytywna dla III i kolejnych linii leczenia - negatywna dla II linii leczenia Komitet HAS uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania leku Enhertu są następujące: - istotne jako monoterapia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia oparte na trastuzumabie – Komitet HAS wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia leku Enhertu do szpitalnej listy refundowanych leków zastrzeżonych zatwierdzonych do stosowania w ww. wskazaniu; - niewystarczające w innych sytuacjach rozszerzenia wskazań, tj. jako terapia drugiej linii, aby uzasadnić pokrycie kosztów terapii lekiem Enhertu ze środków publicznych – Komitet HAS wydaje negatywną opinię w sprawie wpisania na listę leków refundowanych w szpitalu zatwierdzonych do stosowania w innych sytuacjach klinicznych objętych rozszerzeniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, tj. jako leczenie drugiej linii. <u>Uzasadnienie:</u> - Jest to terapia III lub kolejnej linii u dorosłych pacjentów z zaawansowanym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (GEJ), którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia oparte na trastuzumabie. Nie ma ona zastosowania w innych sytuacjach, np. jako terapia II linii, ze względu na brak porównawczych danych klinicznych. - Współczynnik skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki w grupie dorosłych pacjentów z zaawansowanym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia oparte na trastuzumabie. Nie można potwierdzić przeniesienia wyników badań na populację francuską (inny profil etiologiczny). Komitet HAS uważa, że Enhertu (trastuzumab derukstekan) zapewnia niewielką wartość dodaną kliniczną (CAV IV) w obecnej ścieżce leczenia jako leczenie trzeciej lub późniejszej linii, obejmujące Lonsurf (triflurydyna/tipiracyl).
G-BA 2023 (Niemcy)	Enhertu (trastuzumab derukstekan), we wskazaniu gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, HER2+, po terapii opartej na trastuzumabie	Wartość dodana terapii: brak udowodnionej wartości dodanej w stosunku do komparatorów <u>Uzasadnienie:</u> Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści ze stosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z odpowiednim komparatorem: - dorośli z zaawansowanym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (GEJ), po wcześniejszej terapii pierwszego rzutu opartej na trastuzumabie: dodatkowa korzyść nie została udowodniona (komparatory: docetaksel, irynotekan, paklitaksel, ramucyrumab w skojarzeniu z paklitaksem); - dorośli z zaawansowanym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (GEJ), po co najmniej dwóch wcześniejszych schematach leczenia, w tym trastuzumabem: dodatkowa korzyść nie została udowodniona (komparator: triflurydyna z tipiracylem). Wskazano na brak danych możliwych do oceny w zakresie punktów końcowych: śmiertelność, zachorowalność, jakość życia, zdarzenia niepożądane.

Organizacja, rok	Produkt leczniczy i wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2024 (Szkocja)	Enhertu (trastuzumab derukstekan) , we wskazaniu gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, HER2+, po terapii opartej na trastuzumabie	Rekomendacja: negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie złożył stosownego wniosku do SMC, dlatego oceniana interwencja w danym wskazaniu nie może być rekomendowana do stosowania w ramach NHSScotland.

Na stronie brytyjskiej agencji NICE¹¹ odnaleziono informację z dnia 6.04.2023 r. o braku możliwości wydania rekomendacji dla leku Enhertu w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej terapię anty-HER2, ponieważ podmiot odpowiedzialny nie złożył dokumentacji niezbędnej do przeprowadzenia oceny. Jednocześnie wskazano, iż podmiot odpowiedzialny, Daiichi Sankyo UK, uważa, że zebranie kolejnych dowodów z badań klinicznych DESTINY-Gastric pozwoli na przedstawienie bardziej kompleksowego materiału dowodowego na potrzeby tej oceny.

Według informacji odnalezionych na stronie australijskiej agencji PBAC¹² lek Enhertu we wskazaniu rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego jest w trakcie oceny (planowane spotkanie PBAC: maj 2025 r.).

¹¹<https://www.nice.org.uk/guidance/ta879/resources/trastuzumab-deruxtecan-for-treating-her2positive-unresectable-or-metastatic-gastric-or-gastrooesophageal-junction-cancer-after-antiher2-treatment-terminated-appraisal-pdf-82613681550277>, data dostępu: 23.05.2025 r.

¹² <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1360.html> (data dostępu: 13.05.2025 r.)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania produktu leczniczego Enhertu ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Skróty: mGC/GEJC – przerzutowy rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego

Zgodnie z danymi wskazanymi przez wnioskodawcę produkt leczniczy Enhertu jest refundowany w 7 krajach UE i EFTA (spośród 30 wskazanych).



10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Enhertu (trastuzumab derukstekan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje terapię w ramach II lub kolejnych linii leczenia pacjentów z HER2 dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Enhertu nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu raka połączenia żołądkowo-przełykowego lub raka żołądka. Wcześniejsze dwie oceny Agencji dotyczyły leczenia pacjentów z rakiem piersi.

Problem zdrowotny

Nowotwór żołądka może rozwinąć się w każdej z części, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odźwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%). Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak. Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyściełającej żołądek.

Jako klinicznie istotną określa się nadekspresję genu HER2, właściwą dla postaci agresywnych. Nadekspresja wariantu HER2/neu oraz EGFR jest charakterystyczna dla gruczolakoraka.

Polska jest krajem o średniej zachorowalności na raka żołądka. W przypadku zaawansowanego raka żołądka odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 10-15%. Według danych KRN, w 2022 roku w Polsce na raka żołądka zachorowało 4 916 osób, a zmarło: 4 334 chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako technologię alternatywną ramucyrumab z paklitaksem w II oraz triflurydynę z typiracylem w III linii terapii.

Pośród leków obecnie refundowanych, żaden nie jest ukierunkowany na pacjentów z rakiem HER-2 dodatnim. Dla pacjentów w ocenianym wskazaniu dostępne są leki z programu lekowego: w II linii terapii ramucyrumab z paklitaksem, a w III linii terapii triflurydyna z typiracylem, a także leki z katalogu chemioterapii: m.in. docetaksel, paklitaksel, irynotekan.

W jednej z trzech otrzymanych opinii ekspertów klinicznych jako technologie alternatywne wskazano interwencje wybrane przez wnioskodawcę, zaś pozostałe dwie opinie poza komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę wskazują również chemioterapię wg schematu FOLFIRI, chemioterapię dwulekową, irynotekan, paklitaksel i BSC.

Odnalezione wytyczne kliniczne u pacjentów z rakiem HER-2 dodatnim jako opcję preferowaną wskazują wyłącznie trastuzumab derukstekan. Aktualne wytyczne ESMO w II linii leczenia raka żołądka zalecają ramucyrumab-paklitaksel lub monoterapię ramucyrumabem, zaś gdy ramucyrumab jest niedostępny, rekomendowany jest irynotekan, paklitaksel, docetaksel lub FOLFIRI. U pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami terapii, rekomendowana jest triflurydyna-typiracyl. Alternatywnie można stosować irynotekan lub taksan (zaleca się stosowanie triflurydyny z typiracylem u pacjentów, u których podawanie drogą doustną jest możliwe i taksan lub irynotekan, u chorych, u których preferowane jest podanie dożylnie). Aktualne wytyczne NCCN wskazują, że wybór leczenia zależy od wcześniej stosowanej terapii o stanu zdrowia pacjenta. Jako schematy preferowane w całej populacji pacjentów z rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z taką samą siłą zaleceń wskazują ramucyrumab-paklitaksel, paklitaksel, docetaksel, irynotekan w II linii terapii, zaś w III linii dodatkowo triflurydynę z typiracylem.

W badaniu DESTINY-Gastric01 (III linia terapii) pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali chemioterapię wybraną przez lekarza (paklitaksel lub irynotekan). W trwającym badaniu DESTINY-Gastric04 (II linia terapii) pacjenci w grupie kontrolnej otrzymują ramucyrumab i paklitaksel.

Wnioskodawca w uzupełnieniu do analiz wskazuje m.in., iż „w ośrodkach stosujących chemioterapię, niemających dostępu do programu lekowego, T-DXd nie będzie stanowił alternatywy leczenia ze względu na sposób finansowania, natomiast w ośrodkach realizujących program lekowy w pierwszej kolejności stosowane będą opcje

terapeutyczne w nim dostępne, a dopiero w przypadku wyjątkowych okoliczności stosowane będą leki z katalogu chemioterapii, zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO.”

Analitycy Agencji z uwagi na zapisy wytycznych ESMO 2024 akceptują wybór komparatora wnioskodawcy, z zastrzeżeniem, że chemioterapia (irynotekan, taksany, a w II linii również FOLFIRI) powinna być rozważona jako komparator dodatkowy, zwłaszcza u pacjentów leczonych w III linii (wytyczne ESMO 2024 w III linii terapii wskazują chemioterapię jako leczenie alternatywne do triflurydyny i typiracylu, u pacjentów, u których nie można podawać leków doustnie).

Należy mieć na uwadze, że wytyczne NCCN nie preferują żadnego z komparatorów i uzależniają wybór terapii od wcześniejszego leczenia i stanu zdrowia chorego. Ponadto, dwóch spośród trzech ankietowanych ekspertów wskazało chemioterapię jako technologię opcjonalną.

Analiza kliniczna

Kluczowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest fakt, iż dowody z wysokiego poziomu wiarygodności (randomizowane badanie z grupą kontrolną) są dostępne wyłącznie dla III linii leczenia (DESTINY-Gastric01), dla porównania z chemioterapią (paklitaksel lub irynotekan), która stanowi komparator dodatkowy. W II linii terapii dostępne są wyłącznie wyniki badania jednoramiennego DESTINY-Gastric02 oraz wstępne wyniki trwającego randomizowanego badania z grupą kontrolną DESTINY-Gastric04, porównującego trastuzumab derukstekan z ramucyrumabem i paklitakselem (opublikowane już po przekazaniu uzupełnień, nieuwzględnione w analizach wnioskodawcy).

Dużym ograniczeniem badania DESTINY-Gastric01 jest fakt, iż populację stanowią wyłącznie pacjenci rasy żółtej. Co prawda ChPL Enhertu wskazuje, iż w zakresie skuteczności nie odnotowano różnic między grupami etnicznymi, ale warto mieć na uwadze, że badania kliniczne, które były przeprowadzane w ocenianym wskazaniu nie porównywały wyników między pacjentami różnych ras. W badaniu DESTINY-Gastric01 100% populacji miało pochodzenie azjatyckie, a w badaniu DESTINY-Gastric02 populacja azjatycka stanowiła 5% całkowitej populacji, co jest zbyt małą ilością w porównaniu do 87% uczestników rasy białej w badaniu, aby dokonać porównania wyników skuteczności w zależności od rasy uczestników. Wyniki innych badań klinicznych prowadzonych w ocenianym wskazaniu wskazują na to, iż rasa pacjentów miała znaczenie dla uzyskanych wyników. W badaniu RAINBOW (Wilke 2014), w którym porównywano terapię ramucyrumabem w połączeniu z paklitakselem vs placebo z paklitakselem w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo – jelitowego mediana przeżycia całkowitego w ramieniu PAX+RAM u pacjentów rasy białej wyniosła 8,5 (7,4-9,8) miesięcy, zaś u pacjentów rasy żółtej: 12,1 (10,0-13,3) miesięcy. Mediana OS w ramieniu placebo+PAX u pacjentów rasy białej: 5,9 (5,2-7,1) miesięcy, u pacjentów rasy żółtej: 10,5 (7,8-14,1) miesięcy.

Kolejnym ograniczeniem badania DESTINY-Gastric01 jest transferowalność wyników z zakresu bezpieczeństwa na rasę białą. Według ChPL Enhertu „u pacjentów z Azji otrzymujących produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg częściej (różnica wynosząca $\geq 10\%$) występowała neutropenia (58,1% wobec 18,6%), niedokrwistość (51,1% wobec 32,4%), leukopenia (42,7% wobec 6,9%), małopłytkowość (40,5% wobec 15,4%) i limfopenia (17,6% wobec 7,3%) w porównaniu z pacjentami spoza Azji. U 4,3% pacjentów z Azji wystąpiło zdarzenie krwawienia w ciągu 14 dni od wystąpienia małopłytkowości w porównaniu z 1,6% pacjentów spoza Azji.”

Skuteczność kliniczna

Dla II linii terapii dokonano oceny skuteczności na podstawie wyników badania jednoramiennego DESTINY-Gastric02 (Van Cutsem 2023). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,1 (9,4-15,4) mies., a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,6 (4,2 – 8,3) mies. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) był pierwszorzędnym punktem końcowym i wyniósł 41,8%. Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 4 (5,1%) pacjentów, zaś częściową odpowiedź na leczenie u 29 (36,7%) chorych.

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca nie przekazał danych źródłowych umożliwiających weryfikację przeprowadzonej analizy MAIC, a także z uwagi na opublikowane (po uzupełnieniu wnioskodawcy) wstępne wyniki badania DESTINY-Gastric04, odstąpiono od przedstawienia wyników analizy MAIC wnioskodawcy w niniejszej AWA.

Na podstawie wstępnych wyników badania DESTINY-Gastric04, autorzy abstraktu wnioskują, iż trastuzumab derukstekan wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę OS w porównaniu z terapią ramucyrumabem skojarzoną z paklitakselem. Mediana przeżycia całkowitego (OS) była IS dłuższa w grupie leczonej T-DXd niż w grupie leczonej RAM+PAX: 14,7 (12,1; 16,6) miesięcy vs 11,4 (9,9; 15,5) miesięcy, HR 0,70; p = 0,0044.

Dla III linii terapii wnioskodawca dokonał oceny skuteczności na podstawie badania DESTINY-Gastric01. Mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan była IS dłuższa niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię: 12,5 mies. vs 8,9 mies., HR=0,6; 95%CI: (0,42; 0,86); p=0,01, podobnie jak mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 5,6 mies. vs 3,5 mies., HR=0,47, 95% CI: (0,31;

0,71), $p < 0,05$. U pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem odnotowano również IS wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) niż u pacjentów leczonych chemioterapią: 51,3% vs 14,3%, $p < 0,0001$).

Dodatkowo przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą, Zhang 2023, który oparty jest o badanie DESTINY-Gastric01. Mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan była IS dłuższa niż u pacjentów otrzymujących triflurydynę z typiracylem: HR = 0,59; 95% CrI: 0,39 – 0,89; $p < 0,05$, podobnie jak mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): HR = 2,13; 95% CrI: 1,4 – 3,21; $p < 0,05$.

Bezpieczeństwo

W zakresie bezpieczeństwa, wyniki badania DESTINY-Gastric02 dla II linii terapii wskazują, że działania niepożądane związane ze stosowaniem leku wystąpiły u 95% pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem, u 30% pacjentów były to TEAE ≥ 3 stopnia, a u ok. 13% pacjentów – poważne TEAE. U 10% pacjentów działania niepożądane związane z lekiem spowodowały konieczność przerwania terapii. Dwóch spośród 79 uczestników zmarło w wyniku śródmiąższowej choroby płuc i zapalenia płuc, będących następstwem stosowania leku (działanie zakwalifikowane jako niepożądane prowadzące do zgonu). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, które występowało w stopniu co najmniej umiarkowanym (stopień 3) była anemia, której doświadczyło 14% pacjentów, mdłości – 8% i spadek liczby białych krwinek – 6,3%.

W III linii terapii (badanie DESTINY-Gastric01, rasa azjatycka) zdarzenia niepożądane spowodowane przyjęciem leku dotknęły prawie wszystkich (97,6%) uczestników badania otrzymujących trastuzumab derukstekan oraz znaczną większość (90,3%) leczonych chemioterapią. W grupie stosującej trastuzumab derukstekan znacznie częściej występowały zdarzenia ≥ 3 stopnia spowodowane przyjęciem leku (75,2% vs 43,5% dla ChT), poważne zdarzenia spowodowane przyjęciem leku (21,6% vs 8,1% dla ChT) a także zdarzenia prowadzące do przerwania terapii (9,6% vs 4,8% dla ChT). W grupie stosującej trastuzumab derukstekan odnotowano jeden zgon z powodu zapalenia płuc, który zakwalifikowano jako działanie spowodowane przyjęciem leku.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Enhertu z ramucyrumabem i paklitakselem w II oraz z triflurydyną i typiracylem w III linii terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ, tożsamej perspektywie wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Enhertu

Oszacowany ICUR dla porównania T-DXd vs RAM+PAX, w wariancie z RSS wyniósł zł/QALY (bez RSS: 844,1 tys. zł/QALY). Oszacowany ICUR dla porównania T-DXd vs T/T w wariancie z RSS wyniósł zł/QALY (bez RSS: 747,7 tys. zł/QALY). Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Kluczowym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest fakt, iż zarówno w II, jak i w III linii leczenia analizę ekonomiczną oparto o nieopublikowane analizy MAIC wnioskodawcy. Analiza taka zakłada korektę o różnice w charakterystyce populacji. Wnioskodawca nie przekazał danych źródłowych umożliwiających weryfikację prawidłowości przeprowadzonego procesu dopasowania. W ramach uzupełnienia wskazał: „Niestety, nie mamy możliwości udostępnienia danych z poziomu pacjenta, ze względu na ograniczenia wynikające z obowiązujących umów, przepisów dotyczących ochrony danych osobowych oraz wewnętrznych zasad przetwarzania informacji wrażliwych. Jednocześnie zapewniamy, że analiza została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi standardami metodologicznymi i przy zachowaniu pełnej integralności danych zagregowanych, w oparciu o wytyczne przedstawione w dokumencie *Population-adjusted indirect comparisons: A review of methods for aggregate-level matching and regression adjustment* opracowanym przez NICE Decision Support Unit.” Bazowanie na danych nieopublikowanych, których nie można zweryfikować, jest obarczone niepewnością.

W momencie składania wniosku, ani uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych nie były dostępne wyniki randomizowanego badania DESTINY-Gastric04, więc wnioskodawca nie mógł ich uwzględnić.

Wynik porównania pośredniego T-DXd vs RAM+PAX w zakresie przeżycia całkowitego: w opublikowanych wynikach badania DESTINY-Gastric04 HR=0,70 (95%CI: 0,55; 0,90).

W III linii leczenia były dostępne opublikowane wyniki metaanalizy Zhang 2023, której jakoś wnioskodawca ocenił jako wysoką i opisał w ramach analizy klinicznej, można było je wykorzystać zamiast wyników nieopublikowanej analizy MAIC.

wyniki badania Zhang 2023 (wynik porównania pośredniego T-DXd vs T/T w zakresie przeżycia całkowitego: HR=0,60 (95% CI: 0,42; 0,86).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji spowoduje:

- w wariantcie bez RSS wzrost wydatków o ok. 26,20 mln zł. w I roku i o 32,20 mln zł w II roku refundacji

W analizie wrażliwości koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym w stosunku do analizy podstawowej wynosiły:

- w I roku i w II roku refundacji;
- bez RSS - 22,01 mln zł (spadek o 16,0%) w I roku i 27,37 mln zł (spadek o 15,0%) w II roku refundacji;

Natomiast w analizie wrażliwości w scenariuszu maksymalnym koszty inkrementalne w stosunku do analizy podstawowej wynosiły:

- w I roku i w II roku refundacji
- bez RSS – 38,38 mln zł (wzrost o 46,5%) w I roku i 47,12 mln zł (wzrost o 46,4%) w II roku refundacji

Jako kluczowe ograniczenie analizy należy wskazać niepewność dotyczącą liczby pacjentów, którzy skorzystają z terapii nowym lekiem w 2. i 3. linii leczenia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wytyczne kliniczne DGHO 2023 zalecają sprawdzenie statusu HER-2 przed terapią trastuzumabem derukstekanem, zwłaszcza jeśli planowane jest zastosowanie terapii w II linii, w której istnieje ważna terapia alternatywna w postaci ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitaksemem. Zalecenie to wynika z kryteriów włączenia do badania Destiny-GC-02 oraz wiedzy, że u ok. 30% pacjentów leczonych trastuzumabem w I linii występuje utrata statusu HER-2 dodatniego. Zdaniem analityków Agencji należy doprecyzować zapisy wnioskowanego programu lekowego w zakresie oznaczenia statusu HER2.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje: 1 pozytywną z ograniczeniem, 2 negatywne, a także 1 dokument, w którym zarekomendowano refundację leku Enhertu w leczeniu raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego w ramach III i kolejnych linii leczenia oraz nie rekomendowano jego stosowania w ramach II i wcześniejszych linii leczenia.

W rekomendacji pozytywnej (CADTH 2025, Kanada) zastosowano ograniczenie czasowe i uzależniono ją od ponownej oceny dodatkowych dowodów, wskazano też na konieczność redukcji kosztów terapii lekiem Enhertu. W rekomendacji francuskiej (HAS 2023) wskazano, iż lek Enhertu zapewnia niewielką wartość dodaną kliniczną (CAV IV) w obecnej ścieżce leczenia jako leczenie trzeciej lub późniejszej linii, obejmujące Lonsurf (triflurydyna/typiracyl). Natomiast w odniesieniu do stosowania Enhertu w II linii leczenia uznano, iż korzyści kliniczne są niewystarczające. W rekomendacji niemieckiej (G-BA 2023) wskazano, iż dodatkowa korzyść ze stosowania Enhertu w miejsce komparatorów nie została udowodniona – zarówno w ramach II, jak i III linii leczenia. Negatywna rekomendacja szkocka (SMC 2024) wynika z braku złożonego wniosku refundacyjnego.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W tabeli poniżej przedstawiono tylko te aspekty, które nie spełniały wymagań minimalnych, pozostałe kwestie zostały uwzględnione w analizach wnioskodawcy.

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
AKL nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia): (...) Wątpliwości budzi (...) znaczna heterogeniczność pacjentów dla której nie przedstawiono wyników testowania (w szczególności niezgodność dotycząca wcześniejszych linii leczenia oraz brak wyników dla rasy białej w 3. linii leczenia).	NIE	Wnioskodawca nie odniósł się do tej kwestii.
Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia): W AKL przeprowadzono analizę MAIC wykorzystując dane z poziomu pacjenta, w tym także dane dla komparatorów, jednak w analizie przedstawiono jedynie wyniki na podstawie przeprowadzonego dopasowania. Proszę o udostępnienie danych źródłowych wykorzystanych do przeprowadzenia analizy MAIC oraz dokładny opis metodologii, w celu umożliwienia weryfikacji przedstawionych wyników.	NIE	Wnioskodawca wskazał: „Niestety, nie mamy możliwości udostępnienia danych z poziomu pacjenta, ze względu na ograniczenia wynikające z obowiązujących umów, przepisów dotyczących ochrony danych osobowych oraz wewnętrznych zasad przetwarzania informacji wrażliwych. Jednocześnie zapewniamy, że analiza została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi standardami metodologicznymi i przy zachowaniu pełnej integralności danych zagregowanych, w oparciu o wytyczne przedstawione w dokumencie <i>Population-adjusted indirect comparisons: A review of methods for aggregate-level matching and regression adjustment opracowanym przez NICE Decision Support Unit</i> ¹³ .” Z uwagi na brak danych, analitycy Agencji nie są w stanie zweryfikować przeprowadzonej analizy MAIC.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Zhang 2023	Zhang C, Xiang Y, Wang J and Yan D (2023) Comparison of the efficacy and safety of third-line treatments for advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Front. Oncol.</i> 13:1118820. doi: 10.3389/fonc.2023.1118820
Shitara 2020 DESTINY Gastric01	Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecán in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
Yamaguchi 2022 DESTINY Gastric01	https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.242
Van Cutsem 2023 DESTINY Gastric 02	Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth et al. Trastuzumab deruxtecán in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Jul;24(7):744-756. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00215-2. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37329891; PMCID: PMC11298287.
DESTINY Gastric04	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934 data dostępu 20.05.2025 r.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTOK 2015	Potemski P., Polkowski W. (red.): Nowotwory układu pokarmowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Aktualizacja na dzień 02.12.2015
NCCN 2025 Gastric	https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1434 data dostępu 13.05.2025
NCCN 2025 GEJ	https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433 data dostępu 13.05.2025 r.
ESMO 2024	https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer data dostępu 13.05.2025 r.
ESMO 2024 II linia	https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/metastatic-disease/second-line-therapy data dostępu 13.05.2025 r.
ESMO 2024 III linia	https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/metastatic-disease/third-line-therapy data dostępu 13.05.2025
PTCO TCP 2022	https://www.onkonet.pl/pdfs/Polski%20Konsensus%20Leczenia%20Raka%20Z%CC%87o%C5%82a%CC%A8dka%20-%202022.pdf data dostępu 13.05.2025 r.
DGHO 2023	German, Austrian and Swiss guidelines for systemic treatment of gastric cancer https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37847333/ data dostępu 14.05.2025 r.

Pozostałe publikacje

ChPL Enhertu	Charakterystyka Produktu leczniczego Enhertu (data ostatniej aktualizacji ChPL: 28.04.2025 r.)
ChPL Cyramza	Charakterystyka Produktu leczniczego Cyramza (data ostatniej aktualizacji ChPL: 21.10.2024 r.)
KRN przełyk	Krajowy Rejestr Nowotworów: Nowotwór przełyku https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-przelyku-czym-jest (data dostępu: 12.05.2025 r.)
KRN żołądek	Krajowy Rejestr Nowotworów: Nowotwór żołądka https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-zoladka-czym-jest (data dostępu: 12.05.2025 r.)
Raport OT.422.1.65.2024	AOTMiT: Docetaksel we wskazaniu pozarejestacyjnym nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10 C15), gruczolakorak przełyku. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. OT.422.1.65.2024; Data ukończenia: 19 lutego 2025 r.
Szczeklik 2021	Szczeklik A., Gajewski P., i in.: Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna; Kraków 2021
Nowotwory 2022	Wojciechowska U., i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów; Warszawa 2024
Lonsurf AE 2022	Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. HealthQuest; Warszawa 2022 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/020/AW/20_AW_OT.423.1.4.2023_Lonsurf_AE.pdf (data dostępu: 19.05.2025 r.)

Keytruda AE 2022	Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza ekonomiczna. HealthQuest; Warszawa; grudzień 2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/AW/16_AW_OT.4231.7.2022_Keytruda_AE.pdf (data dostępu: 19.05.2025 r.)
Cyramza AE 2016	Cyramza (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0; MAHTA; Warszawa 12.12.2015 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/132/AW/132_AW_OT.4351.20.CYRAMZA_ramucyrumab_AE_2016.06.30.pdf (data dostępu: 19.05.2025 r.)
Enhertu AE 2024	Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza ekonomiczna. Centrum HTA; Kraków, czerwiec 2024. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/066/AW/66_AW_OT.423.1.28.2024_Enhertu_AE_REOPTR.pdf (data dostępu: 19.05.2025 r.)
Enhertu AE 2022	Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2; MAHTA; Warszawa 21.11.2022 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/099/AW/99_AW_OT.4231.52.2022_Enhertu_AE.pdf (data dostępu: 19.05.2025 r.)
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 76/2024/DGL	Zarządzenie nr 76/2024/DGL z dnia 2 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-762024dgl.7797.html (data dostępu: 19.05.2025 r.)
Informator o umowach NFZ	NFZ. Informator o zawartych umowach. https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ (data dostępu: 19.05.2025 r.)
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 68/2024/DSOZ	Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-682024dsoz.7789.html (data dostępu: 19.05.2025 r.)
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ. Statyka świadczeń. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1c (data dostępu: 19.05.2025 r.)
Dane GUS	GUS. Wskaźniki cen – wskaźniki kwartalne. https://bdm.stat.gov.pl/ (data dostępu: 19.05.2025 r.)
NICE TA378	Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy Guidance NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 Aug 11]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA378
Wilke 2014 RAINBOW	Wilke, Hansjochen et al. <i>Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial</i> . The Lancet Oncology, Volume 15, Issue 11, 1224 – 1235. https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70420-6/fulltext
Shitara 2018 TAGS	Shitara, Kohei et al. <i>Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> . The Lancet Oncology, Volume 19, Issue 11, 1437 – 1448. https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30739-3/fulltext

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. [REDACTED], Econmed Europe, wrzesień 2024 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. [REDACTED], Econmed Europe, wrzesień 2024 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. [REDACTED], Econmed Europe, wrzesień 2024 r. (aktualizacja maj 2025 r.)
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego [REDACTED], Econmed Europe, wrzesień 2024 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego – odpowiedź na pismo ws niespełnienia wymagań minimalnych.