



**Tukysa (tukatynib)
we wskazaniu:**

**do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem
i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów
z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem
piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami,
którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia
skierowanego przeciwko receptorowi HER2
w przeszłości**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 26/2022

Data ukończenia: 09.02.2022

Spis treści

Spis treści	2
1 Kluczowe informacje / podsumowanie	4
2 PRZEDMIOT ANALIZY	9
2.1 Informacje podstawowe	9
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1. Przeciwwskazania.....	10
2.2.2. Diagnostyka	10
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	13
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	18
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	20
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	24
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	26
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	26
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	26
3.6 Horizon scanning.....	28
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	31
4.1 Szacowanie wielkości populacji	31
4.1.1. Opis metodyki	31
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	31
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	32
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	33
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	33
5.2 Opis badań	33
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	40
5.4 Ocena jakości badań.....	45
1.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	45
5.4.2. Opis komparatora.....	45
5.4.4. Opis punktów końcowych.....	45
5.4.5. Ocena innych elementów jakości badania	46
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	46
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	46

5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	46
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	47
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	47
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	54
6.3	Podsumowanie siły interwencji	56
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	57
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	57
7.2.1.	Założenia	57
7.2.2.	Dane wejściowe	57
7.2.3.	Wyniki	58
7.3.	Model farmakoekonomiczny	59
7.3.1.	Założenia	59
7.3.2.	Dane wejściowe	62
7.3.3.	Wyniki	62
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	67
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	72
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	75
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	76
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	76
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	76
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	76
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	76
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	76
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	77
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	78
9.1	Populacja docelowa	78
9.2	Wskaźniki oceny efektywności	78
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	78
10	PIŚMIENNICTWO	79
11	ZAŁĄCZNIKI	82
11.1.	Fragmenty EPAR dla leku Tukysa	82
11.2.	Strategie wyszukiwania	84
11.3.	Diagramy selekcji publikacji	86

1 Kluczowe informacje / podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

TUKYSA (tukatynib) 50 mg tabletki powlekane, opakowanie blister (oPA/PVC/alu) 88 tabletek

TUKYSA (tukatynib) 150 mg tabletki powlekane, opakowanie blister (oPA/PVC/alu) 84 tabletki

Kod ATC: L01EH03 – leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2)

Produkt leczniczy Tukysa nie posiada statusu leku sierocznego.

Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Leczenie produktem leczniczym TUKYSA należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Produkt leczniczy TUKYSA należy przyjmować w około 12-godzinnych odstępach, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Produkt leczniczy TUKYSA można przyjmować o tej samej porze co kapecytabinę.

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy TUKYSA jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

Kod ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka).

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia. 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.

Około 20% chorych na raka piersi ma guzy HER2-dodatnie, a HER2-dodatniość wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i młodszą populacją chorych.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 465,1 (95%CI: 375,6; 578,5) [procent: 1,42 (95%CI: 1,15; 1,74)];
 - Kobiety: 891,8 (95%CI: 718,4; 1 111,1) [procent: 3,08 (95%CI: 2,60; 3,58)];
 - Mężczyźni: 10,4 (95%CI: 8,1; 13,1) [procent: 0,03 (95%CI: 0,02; 0,03)];

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 432,1 (95%CI: 344,2; 543,8) [procent: 2,17 (95%CI: 1,76; 2,67)];
 - Kobiety: 828,8 (95%CI: 658,6; 1 044,8) [procent: 5,41 (95%CI: 5,09; 5,79)];
 - Mężczyźni: 9,5 (95%CI: 7,4; 12,2) [procent: 0,04 (95%CI: 0,03; 0,04)];

Jednym z najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym w przypadku raka piersi jest nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+), które historycznie stanowiły

niekorzystny czynnik rokowniczy i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2–.

Wytyczne praktyki klinicznej

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1). Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2018 r. przed datą rejestracji ocenianego leku (18.01.2021).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną lub trastuzumab derukstekan mogą być stosowane w drugiej linii leczenia u wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu. Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab, trastuzumab derukstekan oraz T-DM1 są wymienione jako najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.

Wytyczne NCCN 2021 wskazują, że leczenie tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną jest preferowaną terapią w trzeciej linii leczenia. Może być również stosowany jako opcja dla terapii drugiej linii.

Wcześniejsze oceny Agencji

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły szerszej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Żadna z ocen nie dotyczyła pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

Lek Tukysa nie był także dotychczas oceniany w AOTMiT.

W 2017 oraz 2018 r. w Agencji był rozpatrywany lek Kadcyła (trastuzumab emtansine) w zbliżonym wskazaniu, a także – w 2020 r. – lek Nerlynx (neratynib), również w podobnym wskazaniu. Jednak w związku z niespełnieniem wszystkich wymagań dotyczących ocenianego wskazania, oba wymienione wyżej produkty lecznicze nie stanowią komparatorów dla leku Enhertu.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Dla III i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

Oceniane wskazanie, zawarte w ChPL, jest szersze względem kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Leczeniu tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną zostali poddani pacjenci po już przeżytym leczeniu trastuzumabem emtanzyną, które po czasie było nieskuteczne. W związku z tym lek ten został odrzucony jako komparator ocenianej technologii.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., w ramach programu lekowego [leczenie przerzutowego, potwierdzonego histologicznie inwazyjnego raka piersi, uogólnionego (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli uogólnione leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), HER2-dodatniego raka piersi] finansowany jest: **trastuzumab z kapecytabiną** (I lub kolejne linie leczenia) oraz **lapatynib z kapecytabiną** (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi).

Nierefundowaną w Polsce opcją terapeutyczną odnalezioną w wytycznych klinicznych jest natomiast trastuzumab derukstekan, który także będzie poddany ocenie podczas prac nad wykazem TLI.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem¹. Wymienione wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem dla ocenianej technologii pod względem statusu HER2 oraz stopnia zaawansowania nowotworu.

¹Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.40.2018, Warszawa, 04 stycznia 2019 r., str. 71-72.

Zgodnie z dostępną literaturą, u większości pacjentów leczonych lekiem trastuzumab emtanzyna ujawnia się oporność wtórna.^{2,3} W związku z tym założono, iż większość pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną przejdzie na leczenie ocenianą technologią. Założenie jest związane z faktem, iż kryterium włączenia uczestników do głównego badania rejestracyjnego ocenianego leku było wcześniejsze leczenie trastuzumabem emtanzyną i wystąpienie oporności na tę substancję.

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie zapadalności to ok. 380 (340 – 420) osób. W okresie wdrażania, szacowana populacja może obejmować ok. 190 (170 – 210) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 380 (340 – 420) pacjentów w drugim roku refundacji.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- nieuwzględnienie liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni ocenianą technologią w ramach linii następujących po trzecim rzucie leczenia anty-HER2;
- możliwość leczenia pacjentów, którzy w II i kolejnych rzutach byli poddani innej terapii niż T-DM1;
- oparcie obliczeń na opinii eksperckiej z roku 2018.

Należy mieć także na uwadze, że do terapii ocenianą technologią mogą kwalifikować się pacjenci, którzy aktualnie są leczeni w ramach II i III linii terapii anty-HER2 (T-DM1 oraz inne dostępne opcje) – zgodnie z opinią eksperta z 2018 r. ok. 750 osób; zgodnie z oszacowaniami z AWA Kadcyla – ok. 520 osób leczonych T-DM1 w 2022 r. Według dostępnych statystyk NFZ, dotyczących programu lekowego leczenia raka piersi, w 2020 r. liczba pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi leczonych T-DM1 lub lapatynibem, które wg kryteriów programu są opcjami przede wszystkim w II i III linii, wynosiła łącznie 1209.⁴

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy brać pod uwagę szerszą populację kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią niż podano w powyższych oszacowaniach.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

W związku z faktem, iż badania: ARRAY-380-101, ONT-380-004 oraz ONT-380-005 są badaniami fazy 1 i stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego (HER2CLIMB) produktu leczniczego Tukysa, odstąpiono od wykonania szczegółowej oceny ich jakości.

Zidentyfikowano 1 główne badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Tukysa do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. Było to randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie fazy 2 prowadzone w 169 ośrodkach przez okres 3 lat.

Jakość badania oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Głównym ograniczeniem zidentyfikowanym przez Agencję był fakt, iż badanie rejestracyjne ocenianego leku było badaniem II fazy, w którym komparatorem było placebo podawane w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Ponadto liczba pacjentów przyjmujących tukatynib powyżej 12 miesięcy jest ograniczona, wyniki odnoszące się do długoterminowego profilu bezpieczeństwa obarczone są niepewnością.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W związku z faktem, iż badania: ARRAY-380-101, ONT-380-004 oraz ONT-380-005 są badaniami fazy 1, stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tukysa, a ich wyniki potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu głównym (HER2CLIMB), odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Różnica wyników dla przeżycia całkowitego badanych pacjentów była istotna statystycznie. Mediana OS dla terapii tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną wyniosła 21,9 miesiąca vs 17,4 miesiąca dla ramienia kontrolnego. Jednak mediana czasu obserwacji wynosiła około 14 miesięcy, w związku z czym dane przedstawione w badaniu są częściowo niedojrzałe.

² L. Wang, Q. Wang, M. Gao, L. Fu, Y. Li, H. Quan, L. Lou, *STAT3 activation confers trastuzumab-emtansine (T-DM1) resistance in HER2-positive breast cancer*, Cancer Science 2018;109:3305–3315.

³ Y. Endo, Y. Shen, L. A. Youssef, N. Mohan, W. J. Wu, *T-DM1-resistant cells gain high invasive activity via EGFR and integrin cooperated pathways*, mAbs 2018, 10:7, 1003-1017.

⁴ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [dostęp: 28.01.2022]

Różnice w wynikach dla jakości życia badanych pacjentów nie wykazały istotności klinicznej ani statystycznej pomiędzy ramionami badania, co sugeruje, że leczenie tukatynibem nie wykazuje niekorzystnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Różnice wyników dla PFS ocenianego wg BIRC były istotne statystycznie.

Różnica wyników mediany PFS wynosząca 2,2 miesiąca uznawana jest za istotną klinicznie na korzyść ramienia z tukatynibem. Podobne wnioski otrzymano po analizie wyników dla PFS w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu.

Dla punktów końcowych dotyczących odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika korzyści klinicznych odnotowano istotnie klinicznie i statystycznie różnice w wynikach. W obu przypadkach lepsze wyniki uzyskano w ramieniu z tukatynibem.

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a większość z nich związana była z leczeniem. Najczęściej obserwowanymi AE były: biegunka, PPE, nudności, zmęczenie (47,5% vs 44,2%), wymioty, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej i ból głowy.

Zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tukysa wydają się być możliwe do opanowania i dotyczą głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej z tukatynibem i/lub kapecytabiną.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby.

8 pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu z tukatynibem w porównaniu z 6 pacjentami w ramieniu z placebo.

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Koszty terapii

Koszty interwencji i komparatora oszacowano w dwóch scenariuszach: z podaniem trastsuzumabu i.v oraz z podaniem trastuzumabu s.c. Koszt interwencji oszacowano na podstawie ceny z bazy EURIPID (cena z Niderlandów); koszt trastuzumabu i kapecytabiny obliczono w oparciu o cenę wyliczoną z danych sprawozdawczych NFZ. W scenariuszu z podaniem trastuzumabu i.v roczny koszt interwencji wyniósł ok. [redacted] PLN, natomiast koszt komparatora wyniósł ok. [redacted] PLN. W scenariuszu z podaniem trastuzumabu s.c. roczny koszt interwencji wyniósł ok. [redacted] PLN, koszt komparatora wyniósł [redacted] PLN. Inkrementalne koszty wynoszą ok. [redacted] PLN (dla porównania, dla produktu leczniczego Enhertu, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. [redacted] PLN). Ponadto oszacowano także koszty terapii w oczekiwanym czasie PFS, które wyniosły ok. [redacted] PLN w scenariuszu z podaniem trastuzumabu i.v. oraz ok. [redacted] PLN w scenariuszu z podaniem trastuzumabu s.c.

Wyniki oceny farmakoekonomicznej

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł – w horyzoncie badania: 0,26 LYG w wariancie oczekiwanym; 0,58 LYG w wariancie optymistycznym, -0,02 LYG w wariancie pesymistycznym; w horyzoncie dożywotnim: 0,44 LYG w wariancie oczekiwanym; 0,89 LYG w wariancie optymistycznym oraz -0,05 LYG w wariancie pesymistycznym. Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy niepewności i konsekwencje modelowania wartości, dla których 95% przedziały ufności nachodzą na siebie.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł w obu scenariuszach z podaniem trastuzumabu i.v. lub s.c. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie badania i [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim, [redacted]. Dla porównania, dla produktu leczniczego Enhertu, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. [redacted] PLN/LYG.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

Podsumowując wyniki ocen dokonanych przez zagraniczne agencje HTA oraz wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach, należy stwierdzić, że niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

W Szkocji, Francji i Niemczech oceniana technologia otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną. W Kanadzie i Niderlandach wydano rekomendacje warunkowe. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zwiększoną korzyść dla pacjenta ze stosowania ocenianej technologii w połączeniu z trastuzumabem i

kapecytabiną w przeciwieństwie do leczenia samym trastuzumabem i kapecytabiną. W rekomendacjach warunkowych wskazano konieczność obniżenia ceny leku.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Główne ograniczenia badania HER2CLIMB częściowa dojrzałość wyników dla OS oraz brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Badania nie były prowadzone w warunkach polskich, jednak populacja w z badania HER2CLIMB była w przeważającej mierze porównywalna z populacją pacjentów europejskich.

W modelu farmakoekonomicznym założono, że pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty. Ze względu na wyniki badania jakości życia z badania HER2CLIMB, które wskazują na brak istotnych klinicznie i statystycznie różnic między interwencją i komparatorem oraz brak czasu na wykorzystanie danych dotyczących działań niepożądanych, założono, że $LYG=QALYG$, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów. Model przeszacowuje efekt. Modelowanie ograniczono do okresu 25 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie i niedojrzałość danych. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.

Niepełności dokonanych oczacowań jest związana z faktem, iż 95% przedziały ufności dla wyników OS z badania HER2CLIMB nachodzą na siebie. W modelu nie uwzględniono innych kosztów poza kosztami leków, nie uwzględniono także działań niepożądanych i możliwości przerywania leczenia przed śmiercią. Istnieje natomiast duża pewność, że terapia jest nieefektywna kosztowo, co potwierdzają wyniki i wnioski z analiz innych agencji HTA.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	TUKYSA 50 mg tabletki powlekane, opakowanie blister (oPA/PVC/alu) 88 tabletek TUKYSA 150 mg tabletki powlekane, opakowanie blister (oPA/PVC/alu) 84 tabletki
Substancja czynna	Tukatynib
Oceniane wskazanie	Do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. ICD-10: C50 - Nowotwór złośliwy piersi (sutka)
Kryteria diagnostyczne	Status HER2-dodatni nowotworu.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Leczenie produktem leczniczym TUKYSA należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Produkt leczniczy TUKYSA należy przyjmować w około 12-godzinnych odstępach, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Produkt leczniczy TUKYSA można przyjmować o tej samej porze co kapecytabinę.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Tukatynib jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej HER2. W badaniach sygnalizacji komórkowej tukatyn b charakteryzował się >1 000-krotnie większą selektywnością wiązania receptora HER2 w porównaniu z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu. W warunkach in vitro tukatyn b hamuje fosforylację HER2 i HER3, co prowadzi do hamowania przekazywania sygnału do wnętrza komórek i proliferacji komórek oraz powoduje śmierć komórek rakowych zależnych od HER2. W warunkach in vivo tukatynib hamuje wzrost guzów zależnych od HER2 a skojarzenie tukatynibu i trastuzumabu wykazało zwiększoną aktywność przeciwnowotworową w warunkach in vitro i in vivo w porównaniu do każdego produktu leczniczego osobno.
Grupa ATC	L Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L01 Cytostatyki L01EH Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) L01EH03 Tukatynib
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 11.02.2021 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: • TUKYSA 50 mg tabletki powlekane: EU/1/20/1526/001 • TUKYSA 150 mg tabletki powlekane: EU/1/20/1526/002
Podmiot odpowiedzialny	Seagen B.V., Evert van de Beekstraat 1-104, 1118CL Schiphol, Holandia

Źródło: ChPL Tukysa.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Tukysa jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: kopowidon (E1208), krospowidon (E1202), sodu chlorek, potasu chlorek (E508), sodu wodorowęglan (E500), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), magnezu stearynian, celuloza mikrokryształiczna, poli (alkohol winylowy) (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

Leku Tukysa nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Produktu leczniczego Tukysa nie można stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tukatynibu. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, a gdy już zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku Tukysa powinna poinformować o tym lekarza. W każdej takiej sytuacji lekarz oceni potencjalne korzyści dla pacjentki wynikające z rozpoczęcia lub dalszego stosowania leku oraz ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Tukysa należy przerwać karmienie piersią. Karmienie piersią można ponownie rozpocząć po upływie 1 tygodnia od leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania tukatynibu z silnym induktorem CYP3A lub umiarkowanym induktorem CYP2C8 (takimi jak ryfampicyna, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego lub karbamazepina) ponieważ może to prowadzić do zmniejszenia aktywności tukatynibu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania tukatynibu z silnymi inhibitorami CYP2C8 (takimi jak gemfibrozyl) ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z tukatynibem.

2.2.2. Diagnostyka

Leczenie produktem leczniczym TUKYSA powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Pacjenci leczeni tukatynibem powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z ChPL, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia lekiem Tukysa powinna obejmować:

- badania laboratoryjne potwierdzające nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2;
- badania dla kobiet w wieku rozrodczym mające potwierdzić lub wykluczyć ciążę. Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym, aby unikały zachodzenia w ciążę oraz stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki. Pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym, również należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

2.2.1.2 Monitorowanie

Na podstawie ChPL, w trakcie leczenia lekiem Tukysa należy monitorować:

- aktywność ALAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny co trzy tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć dawkę lub przerwać na stałe leczenie;
- stężenie kreatyniny w celu kontroli zaburzeń czynności kłębuszków nerkowych. Można rozważyć oznaczenie innych markerów, takich jak BUN, cystatyna C lub obliczany GFR, które nie opierają się na kreatynie, aby ustalić, czy występują zaburzenia czynności nerek;
- badania diagnostyczne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w celu wykluczenia zakaźnych przyczyn biegunki 3. lub 4. stopnia, lub biegunki jakiegokolwiek stopnia z powikłaniami (odwodnienie, gorączka, neutropenia);
- stężenie produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A w osoczu. Należy unikać jednoczesnego leczenia tukatynibem i substratami CYP3A (takimi jak alfentanil, awanafil, buspiron, daryfenacyna, darunawir, ebastyna, ewerolimus, ibrutynib, lomitapid, lowastatyna, midazolam,

naloksegol, sakwinawir, symwastatyna, sirolimus, takrolimus, typranawir, triazolam i wardenafil) w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę substratu CYP3A w oparciu o informacje zawarte w ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego;

- stężenie substratu P-gp w osoczu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki substratów P-gp (w tym wrażliwego substratu jelitowego, takiego jak dabigatran) zgodnie z ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego i substraty P-gp należy podawać z zachowaniem ostrożności w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu toksyczności;
- monitorowanie pod kątem toksyczności związanej z tukatynibem w trakcie jego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8;
- stężenie potasu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie (dieta o małej zawartości potasu).

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Rak piersi

Klasyfikacja ICD-10:

C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka);

C50.0 Nowotwór złośliwy (brodawka i otoczka brodawki sutkowej);

C50.1 Nowotwór złośliwy (centralna część sutka);

C50.2 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna wewnętrzna sutka);

C50.3 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna wewnętrzna sutka);

C50.4 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna zewnętrzna sutka);

C50.5 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna zewnętrzna sutka);

C50.6 Nowotwór złośliwy (część pachowa sutka);

C50.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice sutka);

C50.9 Nowotwór złośliwy (sutek, nieokreślony).

Definicja⁵

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) zmiany rozrostowe związane ze strukturami gruczołowymi (nabłonkowymi) piersi – zrazikami i przewodami - obejmują:

- łagodne zmiany rozrostowe;
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (ang. *usual ductal hyperplasia*, UDH);
- zmiany prekursorowe: rak przewodowy in situ (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS), rak zrazikowy in situ (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS);

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r., str. 26.

- zmiany brodawkowe;
- naciekającego raka piersi.

Epidemiologia⁶

W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Tabela 2 przedstawia wartości współczynników zachorowalności i umieralności na raka piersi w Polsce w 2018 roku.

Tabela 2. Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w 2018 roku

–	Współczynnik surowy (rzeczywisty)	Współczynnik standaryzowany wg populacji światowej	Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej
Współczynnik zachorowalności	95,2 / 100 000	53,3 / 100 000	92,4 / 100 000
Współczynnik umieralności	34,8 / 100 000	14,7 / 100 000	33,2 / 100 000

Źródło: Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN, U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 06.12.2021].

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka. Istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest wiek. Zauważono wzrost zachorowalności w grupie powyżej 35. roku życia, natomiast szczyt zachorowań przypada w grupie wiekowej 50-70 lat. Do czynników powodujących większe ryzyko zachorowania można zaliczyć przede wszystkim: pierwszą miesiączkę we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwałą hormonalną terapią zastępczą (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (ang. *Gail model*). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych⁷.

Obraz kliniczny⁸

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczowej”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Rokowanie⁹

⁶ U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 06.12.2021].

⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Poooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r., str. 27–28.

⁸ Ibidem, str. 29.

⁹ Ibidem, str. 29.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Do najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza; typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości; obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami; stan ER i PR; naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych; stan HER2; wskaźnik proliferacji Ki67; podtyp biologiczny (ang. *intrinsic subtype*). Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2–.

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Tukysa stosowany we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii B.1.14 Breast Cancer (ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi [sutka]). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 48,80 nowych przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana z rakiem piersi wynosiła odpowiednio 463,80 na 100 tys. ludności u obu płci.

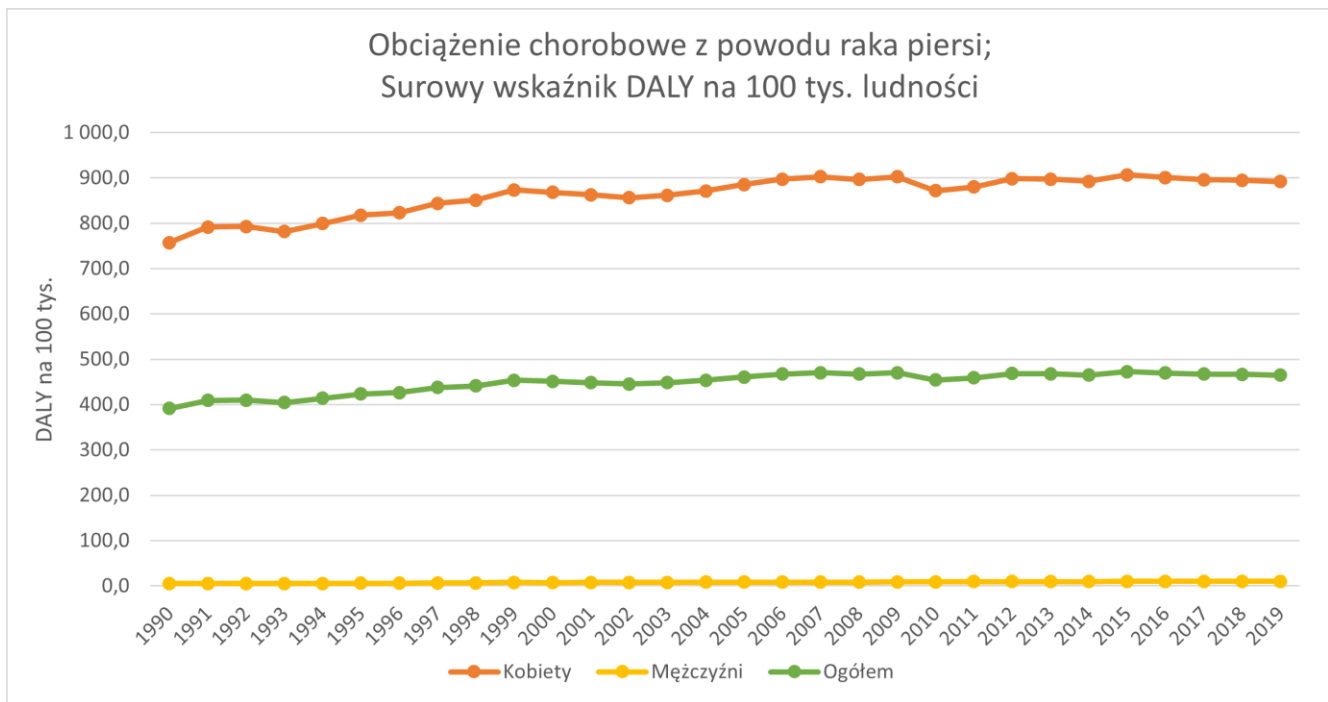
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 465,1 (95%CI: 375,6; 578,5) [procent: 1,42 (95%CI: 1,15; 1,74)];
 - Kobiety: 891,8 (95%CI: 718,4; 1 111,1) [procent: 3,08 (95%CI: 2,60; 3,58)];
 - Mężczyźni: 10,4 (95%CI: 8,1; 13,1) [procent: 0,03 (95%CI: 0,02; 0,03)];

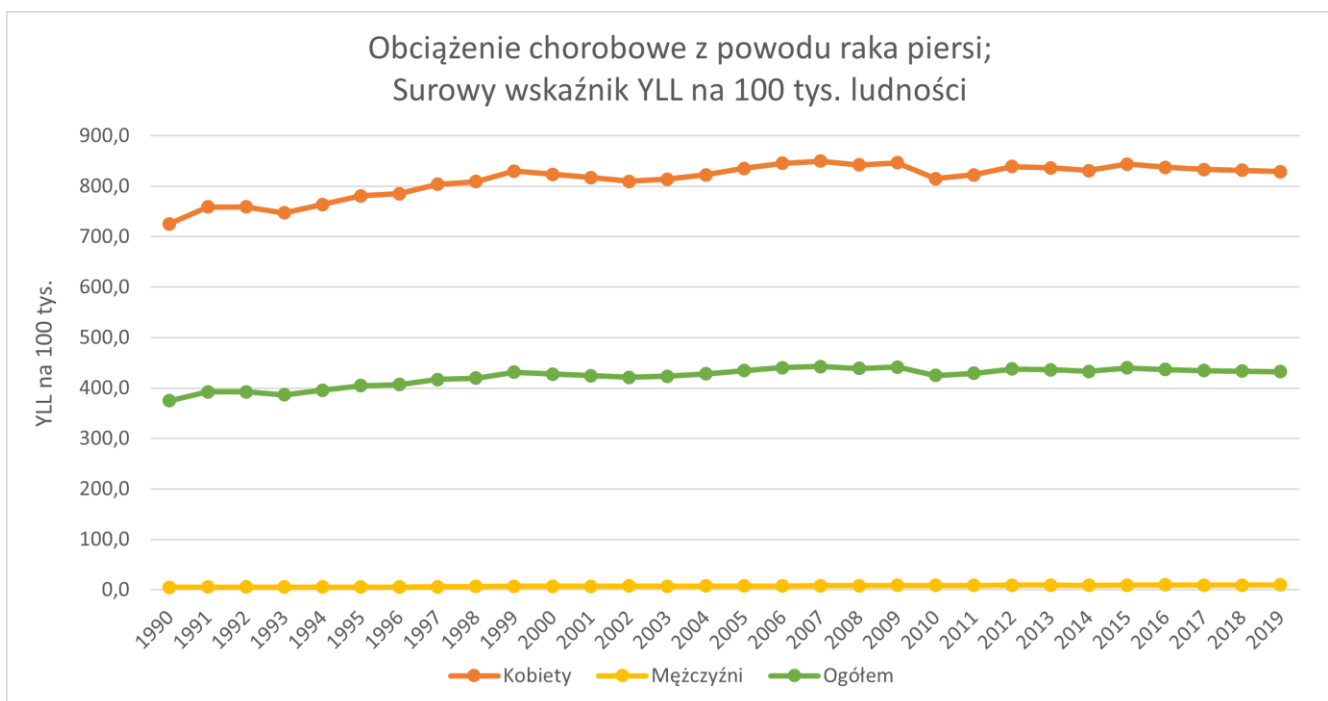
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 432,1 (95%CI: 344,2; 543,8) [procent: 2,17 (95%CI: 1,76; 2,67)];
 - Kobiety: 828,8 (95%CI: 658,6; 1 044,8) [procent: 5,41 (95%CI: 5,09; 5,79)];
 - Mężczyźni: 9,5 (95%CI: 7,4; 12,2) [procent: 0,04 (95%CI: 0,03; 0,04)];

Poniżej przedstawiono wykresy trendu dla DALY i YLL.



Rysunek 1. Wykres trendu dla DALY



Rysunek 2. Wykres trendu dla YLL

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka piersi zostały oszacowane w zależności od faz choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego raka piersi do 0,54 dla terminalnej fazy raka piersi. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka piersi wg GBD 2019 r. (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak piersi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.631 (0.456-0.782)

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem piersi

–	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL [wartość bezwgl. (zakres)]	164 318,1 (130 565,1; 207 130,7)	1 775,8 (1 371,1; 2 261,2)	166 094 (132 296,3; 208 995)
DALY [wartość bezwgl. (zakres)]	176 815,1 (142 437,4; 220 291,4)	1 939,6 (1 514,6; 2 439,6)	178 754,7 (144 376,4; 222 350,6)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 06.12.2021].

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja¹⁰

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 rak piersi u kobiet jest klasyfikowany pod kodem: C50.

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Dzieli się na dwie kategorie: przedinwazyjny lub naciekający.

Przedinwazyjny rak piersi (in situ)

- Rak przewodowy in situ (DCIS) jest zmianą przednowotworową – nie jest to jeszcze rak, ale może się rozwinąć i stać się naciekającą formą raka piersi. W tego typu nowotworze komórki nowotworowe znajdują się w przewodach mlekowych, ale nie rozprzestrzeniły się do zdrowej tkanki piersi. Śródnabłonkowa neoplazja zrazikowa (nazywana wcześniej rakiem zrazikowym in situ) występuje, gdy dochodzi do zmian w komórkach wyściełających zraziki. Wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w przyszłości. Śródnabłonkowa neoplazja zrazikowa nie jest tak naprawdę stricte rakiem piersi i chociaż kobiety nim obciążone będą poddawane regularnej kontroli, większość nie zachoruje na raka piersi.

Naciekający rak piersi

- To nazwa nadana nowotworowi, który rozprzestrzenił się poza przewodami (naciekający przewodowy rak piersi) lub zrazikami (naciekający zrazikowy rak piersi). Można je dalej klasyfikować według ich typu histologicznego, np. rak cewkowy, śluzowy, rdzeniasty i brodawkowaty, są rzadszymi podtypami raka piersi. Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby:

Wczesny rak piersi

¹⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *PiGray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA*, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr 015/2020, Warszawa, 19.02.2021, str. 12.

- Guz nie rozprzestrzenił się poza piers i węzły chłonne pachowe (znany również jako rak piersi w stopniu 0-IIA).

Miejscowo zaawansowany rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (stopień IIB-III).

Przerzutowy rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca (stopień IV). Guzy w odległych miejscach nazywane są przerzutami.

Zaawansowany rak piersi

- Termin używany do opisanie zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Podtypy oparte na statusie receptora hormonalnego i ekspresji genu HER2

- Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. Jest to bardzo istotne, czy nowotwór posiada receptor estrogenowy (ER) lub receptor progesteronowy (PgR), a także receptor HER2, gdyż biorą one udział w rozwoju komórek nowotworowych. Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne. Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2 w następujący sposób: luminalny A (ER- i PgR-dodatnie, HER2-ujemne), luminalny B (ER-i/lub PgR-dodatni, HER2-dodatnie lub ujemne), z nadekspresją HER2 (ER- i PgR-ujemne, HER2-dodatnie) i potrójnie ujemne (bazalne).

Od 15% do 30% raków piersi wykazuje nadekspresję receptora HER2 i jest klasyfikowanych jako rak piersi HER2+. Historycznie rzecz biorąc, rak piersi HER2+ jest bardziej agresywny i bardziej podatny na nawroty niż rak piersi HER2-ujemny. Rak piersi HER2+ nieproporcjonalnie częściej dotyka także młodsze pacjentki, u których odsetek HER2 dodatnich jest wyższy niż u osób starszych¹¹.

Pomimo postępu, miejscowo zaawansowany, nieresekcyjny lub przerzutowy HER2-dodatni rak piersi pozostaje chorobą nieuleczalną, ponieważ pacjentki nie mają możliwości zastosowania standardowej terapii po progresji choroby na TDM1, a rokowanie u tych pacjentek pozostaje złe. Co więcej, żaden z leków systemowych nie został specjalnie zatwierdzony do leczenia chorych na HER2+ przerzutowego raka piersi z przerzutami do mózgu, które mają jeszcze gorsze rokowanie¹².

Epidemiologia^{13,14}

Spśród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% potrójnie ujemnych.

Świat: Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet na całym świecie (11,6% wszystkich lokalizacji nowotworu) i wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów u kobiet (6,6% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w 2018 r.). Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia. Według danych GLOBOCAN 2018, 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.

Europa: Rak piersi jest najczęściej występującym rakiem kobiecym w Europie, z szacowaną liczbą nowych zdiagnozowanych przypadków wynoszącą ponad pół miliona kobiet w 2018 r. Jest to również druga najczęstsza przyczyna zgonów związanych z rakiem. Oznacza to dwa razy więcej nowych przypadków raka piersi rocznie niż raka w jakimkolwiek innym miejscu. Jedna na osiem europejskich kobiet przed osiągnięciem wieku 85 lat zachoruje na raka piersi. Około 80% przypadków raka piersi w Europie występuje u kobiet w wieku powyżej 50 lat. W 2018 r. szacowano, że w UE-27 było 1 410 831 kobiet żyjących z rakiem piersi, u których zdiagnozowano go w ciągu ostatnich 5 lat, co odpowiada 5-letniemu wskaźnikowi chorobowości wynoszącemu 623,6 na 100 000. U mężczyzn rak piersi jest rzadkim schorzeniem, stanowiącym < 1% wszystkich rozpoznań raka piersi.

Polska: W 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75). U kobiet rak piersi był najczęściej

¹¹ European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 9–10.

¹² European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 9.

¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA*, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr 015/2020, Warszawa, 19.02.2021, str. 11.

¹⁴ Ibidem, str. 13.

rejestrowanym nowotworem złośliwym – 22,5% (23,5% – kobiety < 30. roku życia, 29% – kobiety w średnim wieku, 18% – kobiety ≥ 65. roku życia) oraz zajmował drugie miejsce, po raku oskrzeli i płuca, pod względem przyczyny zgonów nowotworowych – 15% (5,1% – kobiety < 30. roku życia, 18,5% – kobiety w średnim wieku, 13,7% – kobiety ≥ 65. roku życia). Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko, a odsetek zgonów na nowotwory złośliwe piersi u mężczyzn w Polsce w 2018 r. wyniósł 0,1%.

Klasyfikacja

Zaawansowanie nowotworu, oceniane przez patologa w badaniu mikroskopowym, ustalane jest w oparciu o klasyfikację pTNM (ang. pathological Tumor, Nodes, Metastases). Szczegółowy opis klasyfikacji pTNM przedstawiono poniżej. W kolejnej tabeli przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji.

Tabela 5. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) (Zalecenia PTOK, 2018)

Cecha	Stopień	Objawy
pT	Tx	Tx Nie można ocenić guza
	T0	T0 Guz nieobecny
	Tis	Tis Rak in situ; Tis (DCIS): rak przewodowy in situ; Tis (Paget): rak Pageta (bez raka naciekającego ani in situ w piersi)
	T1	T1 Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi	Rak m naciekający ≤ 1 mm
	T1a	Rak naciekający >1 mm i ≤ 5 mm
	T1b	Rak naciekający >5 mm i ≤ 10 mm
	T1c	Rak naciekający >10 mm i ≤ 20 mm
	T2	T2 Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
	T3	T3 Rak naciekający > 50 mm
	T4	T4 Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)
	T4a	Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
	T4b	Owzrodlenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a+T4b
	T4d	Rak zapalny
pN	Nx	Nx Nie można ocenić węzłów
	N0	N0 Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
	N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub < 200 komórek
	N0(mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	N0(mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
	N1	N1 Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm)
	N1b	Przerzuty (lub m mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
	N1c	N1a + N1b
	N2	N2 Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm)
	N2b	Przerzuty (lub m mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
	N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
pM	M0	M0 Bez przerzutów
	M0(i+)	M0(i+) Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
	M1	M1 Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, str. 221.

Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (Zalecenia PTOK, 2018)

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM		
	Guz (Tumor)	Węły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM		
	Guz (Tumor)	Węły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)
IIB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, str. 222.

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi : luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych. Poniższa tabela przedstawia definicję podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów.

Tabela 7. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (Zalecenia PTOK, 2018)

Cecha	Luminalny rak piersi					Rak trójumenny
	Luminalny A	Luminalny B		HER2-dodatni rak piersi		
				Luminalny HER2+	Nieluminalny HER2+	
ER	+	+	+	+	-	-
PgR	+	Każdy	< 20%	Każdy	-	-
HER2	-	-	-	+	+	-
Ki67	< 20%	< 20%	Każdy	Każdy	Każdy	Każdy

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, str. 222.

Rokowanie^{15,16}

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV - < 5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Do najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza; typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości; obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami; stan ER i PR; naciekanie okolicy guzowych naczyń chłonnych i żylnych; stan HER2; wskaźnik proliferacji Ki67; podtyp biologiczny (ang. *intrinsic subtype*). Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2–.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Tukysa oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w głównym badaniu rejestracyjnym.

¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA*, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr 015/2020, Warszawa, 19.02.2021, str. 13.

¹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r., str. 29.

Tabela 8. Kryteria populacji docelowej Tukysa oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChPL Tukysa	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<u>Wskazania do stosowania</u> Produkt leczniczy TUKYSA jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. <u>Przeciwwskazania</u> Nadwrażliwość na substancję czynną leku Tukysa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: kopowidon (E1208), krosowidon (E1202), sodu chlorek, potasu chlorek (E508), sodu wodorowęglan (E500), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, poli (alkohol winylowy) (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172). Leku Tukysa nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Produktu leczniczego Tukysa nie można stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tukatynibu. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, a gdy już zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku Tukysa powinna poinformować o tym lekarza. W każdej takiej sytuacji lekarz oceni potencjalne korzyści dla pacjentki wynikające z rozpoczęcia lub dalszego stosowania leku oraz ryzyko dla nienarodzonego dziecka. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tukysa należy przerwać karmienie piersią. Karmienie piersią można ponownie rozpocząć po upływie 1 tygodnia od leczenia. Należy unikać jednoczesnego stosowania tukatynibu z silnym induktorem CYP3A lub umiarkowanym induktorem CYP2C8 (takimi jak ryfampicyna, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego lub karbamazepina) ponieważ może to prowadzić do zmniejszenia aktywności tukatynibu. Należy unikać jednoczesnego stosowania tukatynibu z silnymi inhibitorami CYP2C8 (takimi jak gemfibrozyl) ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z tukatynibem.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Histopatologicznie potwierdzony HER2-dodatni rak piersi, z cechą HER2+ określoną za pomocą hybrydyzacji in situ (ISH), fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub metody immunohistochemicznej (IHC). - Wcześniejsze leczenie trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1. - Wystąpienie progresji nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi w stadium zaawansowanym po ostatniej terapii systemowej (potwierdzonej przez badacza) lub nietolerancja ostatniej terapii systemowej. - Obecność mierzalnych lub niemierzalnych zmian chorobowych zgodnie z Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1). - Ukończone 18 lat w momencie wyrażania zgody. - Przebieg choroby wątroby i nerek oraz parametry hematologiczne. - Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 50\%$. - Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 lub 1. Dodatkowe kryteria włączenia związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) – po wykonaniu przesiewowego badania MRI mózgu z użyciem kontrastu u uczestników musi występować jedno z poniższych kryteriów: - Brak dowodów na obecność przerzutów do mózgu. - Występowanie nieleczonej przerzutów do mózgu niewymagających natychmiastowej terapii miejscowej. W przypadku pacjentów z nieleczonymi zmianami w OUN $>2,0$ cm uwidocznionymi podczas przesiewowego badania MRI mózgu z kontrastem, przed włączeniem do badania wymagana była rozmowa i zgoda monitora. - Występowanie wcześniej leczonych przerzutów do mózgu. - Występowanie przerzutów do mózgu, które poddano wcześniejszej terapii miejscowej mogły być stabilne lub mogły ulec regresji od czasu poprzedniego leczenia, pod warunkiem, że w opinii badacza nie było wskazań klinicznych do natychmiastowego wznowienia terapii miejscowej. - Pacjenci, u których zastosowano wcześniej terapię miejscową z powodu nowo zidentyfikowanych zmian stwierdzonych w przesiewowym badaniu MRI mózgu z kontrastem, mogli być zakwalifikowani do udziału w badaniu, jeśli spełnione zostały wszystkie poniższe kryteria: - czas od ostatniej radioterapii mózgu musi wynosić ≥ 21 dni przed rozpoczęciem leczenia, czas od ostatniej radiochirurgii stereotaktycznej musi wynosić ≥ 7 dni przed rozpoczęciem leczenia, czas od resekcji chirurgicznej musi wynosić ≥ 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; - występowanie zmian chorobowych w innych miejscach oceniane według RECIST 1.1. - Zapewnienie dostępu do odpowiednich danych dotyczących jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia OUN w celu umożliwienia klasyfikacji docelowych zmian chorobowych i nie tylko. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Wcześniejsza terapia lapatynibem (w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia), z wyjątkiem przypadków, w których lapatynib przyjmowano przez ≤ 21 dni i przerwano leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby lub ciężka toksyczność. - Wcześniejsza terapia neratynbem, afatynibem lub innym stosowanym w badaniach inhibitorem HER2/ EGFR. - Stosowanie HER2 TKI w dowolnym momencie przed rozpoczęciem leczenia. - Wcześniejsza terapia kapecytabiną (lub inną fluoropirymidyną [np. 5-fluorouracylem]) z powodu występowania przerzutów (z wyjątkiem przypadków, w których kapecytabina była przyjmowana przez ≤ 21 dni i przerwano leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby lub ciężka toksyczność). - Wystąpienie w przeszłości narażenia na następujące skumulowane dawki antracyklin: - Doksorubicyna >360 mg/m²; - Epirubicyna >720 mg/m²; - Mitoksantron >120 mg/m²; - Idarubicyna >90 mg/m²; - Liposomalna doksorubicyna (np. Doxil, Caelyx, Myocet) >550 mg/m². - Występowanie w przeszłości reakcji alergicznych na trastuzumab, kapecytabinę lub związki chemicznie bądź biologicznie podobne do tukatynibu, z wyjątkiem reakcji stopnia 1 lub 2 związanych z infuzją trastuzumabu, które zostały skutecznie opanowane. - Alergia na jedną z substancji pomocniczych występujących w lekach stosowanych w trakcie terapii.

Kryteria wg ChPL Tukysa	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	• Wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa (w tym hormonalna), napromienianie poza OUN lub przyjmowanie leków eksperymentalnych w okresie ≤3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. • Wcześniejsze występowanie jakiejkolwiek toksyczności związanej z leczeniem przeciwnowotworowym, które nie ustąpiły do stopnia ≤1, z następującymi wyjątkami: ○ łysienie i neuropatia, których nasilenie musi być ≤ stopnia 2; oraz ○ zastoinowa niewydolność serca (CHF), której nasilenie w chwili wystąpienia toksyczności musiało wynosić ≤ stopień 1 i która musiała całkowicie ustąpić; ○ niedokrwistość, która musi ustąpić do stopnia ≤ 2. • Występowanie klinicznie istotnej choroby układu krążeniowo-oddechowego, takiej jak: ○ arytmia komorowa wymagająca leczenia; ○ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (definiowane jako utrzymujące się skurczowe ciśnienie krwi >150 mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mm Hg przy stosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych), lub ○ jakiegokolwiek historia objawowej CHF; ○ ciężka duszność spoczynkowa (stopień 3 wg CTCAE lub wyższy) spowodowana powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej; ○ niedotlenienie wymagające dodatkowej tlenoterapii, z wyjątkiem sytuacji, gdy tlenoterapia jest konieczna tylko z powodu obturacyjnego bezdechu sennego; ○ obecność wydłużenia odstępu QTc ≥ stopnia 2 w elektrokardiogramie (EKG); ○ stany mogące powodować indukowane lekami wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>. • Wrodzony lub nabyty zespół długiego QT. • Nagła śmierć w wywiadzie rodzinnym. • Występowanie w przeszłości wydłużenia odstępu QT spowodowanego lekami. • Stosowanie leków o znanym i akceptowanym ryzyku wydłużenia odstępu QT. Dodatkowe kryteria wykluczenia związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) – po wykonaniu przesiewowego badania MRI mózgu z użyciem kontrastu u uczestników nie może występować żadne z poniższych kryteriów: • Występowanie jakichkolwiek nieleczonej zmian w mózgu o wielkości >2,0 cm, chyba że omówiono to z lekarzem prowadzącym i uzyskano zgodę na udział w badaniu. • Ciągłe stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w celu kontroli objawów przerzutów do mózgu w całkowitej dawce dobowej >2 mg deksametazonu (lub równoważnej). Osoby stosujące przewlekłe stabilną dawkę ≤2 mg deksametazonu (lub równoważną) mogą być kwalifikowane do badania po omówieniu i zatwierdzeniu przez monitora. • Występowanie jakichkolwiek zmian w mózgu wymagających natychmiastowego leczenia miejscowego, w tym (ale nie tylko) zmiany w miejscu anatomicznym, w którym zwiększenie rozmiaru lub ewentualny obrzęk związany z leczeniem mógłby stanowić ryzyko dla pacjenta (np. zmiany w pniu mózgu). Pacjenci, którzy przeszli wcześniej leczenie miejscowe tego typu zmian chorobowych zidentyfikowanych w przesiewowym badaniu MRI mózgu z kontrastem, mogli nadal kwalifikować się do badania na podstawie kryteriów opisanych w punkcie „Dodatkowe kryteria włączenia związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)”. • Występowanie lub podejrzenie występowania choroby leptomeningealnej udokumentowanej przez badacza. • Występowanie słabo kontrolowanych (>1/tydzień) napadów uogólnionych, złożonych napadów częściowych lub widocznej progresji neurologicznej spowodowanej przerzutami do mózgu, niezależnie od leczenia ukierunkowanego na OUN.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: ChPL Tukysa oraz <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02614794> [data dostępu: 30.12.2021].

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.12.2021. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Opis wytycznych ograniczono do 3 dokumentów kierując się przede wszystkim ich aktualnością oraz uwzględnieniem

zastosowania ocenianej technologii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Odnalezione wytyczne PTOK 2018 opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku tj. przed 18.01.2021.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2018 (Polska) Aktualizacja na dzień 14.02.2019	<u>Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów</u> - W przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o radykalnej intencji (II, A). - U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C). - U chorych z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w uzupełniającym leczeniu upłynęło więcej niż 12 miesięcy (II, B). - Wyłącznie leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych (III, C). <u>Leczenie uogólnionego raka piersi z cechą HER2+ (stopień IV)</u> - U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 (I, A). - W wybranych przypadkach można rozważyć skojarzenie HT (IA) z leczeniem anty-HER2 (II, C). Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A). Hormonoterapię i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B). - Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A). - Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C). - Leczenie anty-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A). - W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A). W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trantuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B). - W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtansyną (T-DM1) (I, A). - W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B). - Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B). - W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A). - U chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu CHT stosowanej w skojarzeniu z anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 z HT (III, B). - U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, B). - Zastosowanie wielolekowej CHT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji (III, B). - U chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT, można rozważyć ich ponowne zastosowanie, jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksoidów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (w przypadku stosowania antracyklin) (II, B). - W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorebiny (II, B). - U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) można rozważyć miejscowe leczenie ablacyjne (chirurgia, stereotaktyczna RT, termoablacja, dotętnicza CHT) (III, C). - U chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anty-HER2 (III, C). - Jeśli przerzutom do mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, po zastosowaniu leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię systemowego leczenia (III, C).

European Society for Medical Oncology, ESMO 2021 (Europa)	Rak piersi HER2-dodatni Wytyczne dotyczące leczenia drugiego rzutu: Second-line treatment recommendations: • Trastuzumab derukstekan jest preferowaną drugą linią leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie [I, A]. Trastuzumab deruxtecan is the preferred second-line therapy after progression on a taxane and trastuzumab [I, A]. • T-DM1 jest opcją leczenia drugiego rzutu przy progresji po taksanie i trastuzumabie w przypadkach, gdy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny [I, A; ESMO-MCBS v1.1score: 4; ESCAT score: I-A]. T-DM1 is a second-line treatment option after progression on a taxane and trastuzumab in cases where trastuzumab deruxtecan is not available [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A]. • Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab lub trastuzumab derukstekan mogą być stosowane w leczeniu drugiego rzutu u wybranych pacjentów z BM (z ang. brain metastases, przerzuty do mózgu) [II, A]. Tucatinib-capecitabine-trastuzumab or trastuzumab deruxtecan may be used in the second-line setting in selected patients with BMs [II, A]. Wytyczne dotyczące leczenia trzeciego rzutu i dalszych linii: Treatment options for third line and beyond • Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-A], trastuzumab derukstekan [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A] oraz T-DM1 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A] wydają się być najbardziej aktywnymi opcjami terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności. Tucatinib-capecitabine-trastuzumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-A], trastuzumab deruxtecan [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A] and T-DM1 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A] appear to be the most active treatment options in the third-line setting. The choice of treatment depends on prior second-line therapy, patient characteristics, toxicity profile and availability. • W kolejnych liniach leczenia lapatinib jest opcją terapii popartą dowodami, którą należy stosować najlepiej w skojarzeniach (np. z kapecytabiną, trastuzumabem lub ET) [I, C]. In later lines of therapy, lapatinib is an evidence-based therapy option to be used preferably in combinations (e.g. with capecitabine, trastuzumab or ET) [I, C]. • Neratynib [I, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1; ESCAT score: I-A; zatwierdzony przez FDA, nie zatwierdzony przez EMA] oraz margetuksymab [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A; zatwierdzony przez FDA ale nie zatwierdzony przez EMA] można ostrożnie rozważyć w scenariuszu późnej fazy. Chociaż nie ma danych porównawczych, najbardziej odpowiednim może być zastosowanie u pacjentów, którzy wyczerpali wszystkie standardowe opcje leczenia [V, C]. Jednak w HER2-dodatnim MBC, nie ma dowodów na sekwencjonowanie TKI po TKI (z ang. tyrosine kinase inhibitor, inhibitor kinazy tyrozynowej). Neratinib [I, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1; ESCAT score: I-A; FDA approved, not EMA approved] and margetuximab [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A; FDA approved, not EMA approved] can be considered reasonable approaches in the late-line scenario. Although there are no comparative data, the most appropriate setting might be in patients who have exhausted all standard therapy options [V, C]. However, in HER2-positive MBC, there is no evidence for sequencing a TKI after a TKI. • Kontynuacja terapii opartej na anty-HER2 jest obecnie klinicznym standardem dla pacjentów z guzami HER2-dodatnimi. Jeśli inne terapie anty-HER2 zostały wyczerpane, nie są uważane za odpowiednie lub nie są dostępne, należy rozważyć trastuzumab poza progresją [III, A]. Continued anti-HER2-based therapy is the current clinical standard for patients with HER2-positive tumours. If other anti-HER2 therapies have been exhausted, are not considered suitable or are not available, trastuzumab beyond progression should be considered [III, A].																	
	Leczenie systemowe choroby nawrotowej nieresekcyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub w stopniu zaawansowania IV (M1) Systemic therapy regimens for recurrent unresectable (local or regional) or stage iv (M1) disease Tabela 1. Linie i schematy leczenia (HER2+) <table><tr><th>Linia leczenia Setting</th><th>Schemat leczenia Regimen</th><th>Kategoria preferencji NCCN NCCN Category of Preference</th><th>Kategoria dowodów NCCN NCCN Category of Evidence</th></tr><tr><td rowspan="2">Pierwsza^a First</td><td>Pertuzumab+trastuzumab+docetaksel^k Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel</td><td>Schemat preferowany Preferred regimen</td><td>1</td></tr><tr><td>Pertuzumab+trastuzumab+paklitaksel^k Pertuzumab+trastuzumab+paclitaxel</td><td>Schemat preferowany Preferred regimen</td><td>2A</td></tr><tr><td rowspan="2">Druga^a Second</td><td>Fam-trastuzumab derukstekan-nxkij^{l,m} Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkij</td><td>Schemat preferowany Preferred regimen</td><td>1</td></tr><tr><td>Ado-trastuzumab emtanzyna^a Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)</td><td>Inny rekomendowany schemat Other recommended regimen</td><td>2A</td></tr></table>	Linia leczenia Setting	Schemat leczenia Regimen	Kategoria preferencji NCCN NCCN Category of Preference	Kategoria dowodów NCCN NCCN Category of Evidence	Pierwsza ^a First	Pertuzumab+trastuzumab+docetaksel ^k Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel	Schemat preferowany Preferred regimen	1	Pertuzumab+trastuzumab+paklitaksel ^k Pertuzumab+trastuzumab+paclitaxel	Schemat preferowany Preferred regimen	2A	Druga ^a Second	Fam-trastuzumab derukstekan-nxkij ^{l,m} Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkij	Schemat preferowany Preferred regimen	1	Ado-trastuzumab emtanzyna ^a Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)	Inny rekomendowany schemat Other recommended regimen
Linia leczenia Setting	Schemat leczenia Regimen	Kategoria preferencji NCCN NCCN Category of Preference	Kategoria dowodów NCCN NCCN Category of Evidence															
Pierwsza ^a First	Pertuzumab+trastuzumab+docetaksel ^k Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel	Schemat preferowany Preferred regimen	1															
	Pertuzumab+trastuzumab+paklitaksel ^k Pertuzumab+trastuzumab+paclitaxel	Schemat preferowany Preferred regimen	2A															
Druga ^a Second	Fam-trastuzumab derukstekan-nxkij ^{l,m} Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkij	Schemat preferowany Preferred regimen	1															
	Ado-trastuzumab emtanzyna ^a Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)	Inny rekomendowany schemat Other recommended regimen	2A															

Trzecia i dalsze (optymalna kolejność nie jest ustalona) <i>Third line and beyond (optimal sequence is not known)</i>	Tukatinib+trastuzumab+kapecytabina ^{k,n} <i>Tucatinib+trastuzumab + capecitabine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	1
	Trastuzumab+docetaksel lub winorelbina ^{k,o} <i>Trastuzumab+docetaxel or vinorelbine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A
	Trastuzumab+paklitaksel+karboplatyna ^{k,o} <i>Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A
	Kapecytabina+trastuzumab lub lapatynib ^{k,o} <i>Capecitabine + trastuzumab or lapatinib</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A
	Trastuzumab+lapatynib ^{k,o} <i>Trastuzumab + lapatinib</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A
	Trastuzumab+inne leki ^{k,o,p,q} <i>Trastuzumab + other agents</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A
	Neratynib+kapecytabina ^o <i>Neratinib + capecitabine</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A
	Margetuksimab-cmkb+chemioterapia (kapecytabina,eribulina,gemcytabina lub winorelbina) ^o <i>Margetuximab-cmkb+chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)</i>	Inny rekomendowany schemat <i>Other recommended regimen</i>	2A

¹ Leczenie podtrzymujące trastuzumabem/pertuzumabem po uzyskaniu odpowiedzi (z jednoczesną terapią hormonalną w przypadku przerzutowego raka piersi ER+ i HER2+.
Maintenance trastuzumab/pertuzumab after response (with concurrent endocrine therapy if ER+ and HER2+ metastatic breast cancer).

¹ Schematy te mogą być również stosowane jako opcja dla terapii trzeciej linii i kolejnych; optymalna kolejność dla terapii trzeciej linii i kolejnych nie jest znana.
Regimens may also be used as an option for third-line and beyond; the optimal sequence for third-line therapy and beyond is not known.

^k Biopodobny lek zatwierdzony przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem trastuzumabu.
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

¹ Fam-trastuzumab derukstekan-nxki może być rozważany w pierwszej linii jako opcja dla wybranych pacjentów (tj. z szybką progresją w ciągu 6 miesięcy od leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego [12 miesięcy dla schematów zawierających pertuzumab]).
Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki may be considered in the first-line setting as an option for select patients (i.e. those with rapid progression within 6 months of neoadjuvant or adjuvant therapy [12 months for pertuzumab-containing regimens]).

^m Fam-trastuzumab derukstekan-nxki jest przeciwwskazany u pacjentów z zapaleniem płuc lub śródmiąższową chorobą płuc (ILD).
Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is contraindicated for patients with pneumonitis or interstitial lung disease (ILD).

ⁿ Tukatinib + trastuzumab + kapecytabina preferowane u chorych z progresją ogólnoustrojową i OUN w trzeciej linii leczenia i później; mogą być podawane w drugiej linii.
Tucatinib + trastuzumab + capecitabine is preferred in patients with both systemic and CNS progression in the third-line setting and beyond; and it may be given in the second-line setting.

^o Wielokrotne linie jednoczesnej chemioterapii z leczeniem anti-HER2 (trastuzumab lub TKI) przynoszą korzyści kliniczne w nawrotowym, nieresekcyjnym, HER2+ przerzutowym raku piersi i były przedmiotem badań 2 i 3 fazy. Doświadczenie kliniczne wskazuje na częste korzyści kliniczne z takiego leczenia. Nie ma jednak istotnych danych dotyczących stosowania któregośkolwiek z tych schematów u chorych leczonych wcześniej chemioterapią opartą na pertuzumabie, ado-trastuzumabie emtansine, fam-trastuzumabie deruxtecan-nxki lub schematach trastuzumab/kapecytabina/tukatinib. W związku z tym nie jest znana optymalna sekwencja i rzeczywista korzyść z terapii.
Multiple lines of concurrent chemotherapy with anti-HER2 therapy (trastuzumab or a TKI) offer clinical benefit for recurrent unresectable HER2+ metastatic breast cancer and have been studied in phase 2 or 3 trials. Clinical experience suggests frequent clinical benefit for such treatment. However, there are no meaningful data for use of any of these regimens among patients previously treated with pertuzumab-based chemotherapy, ado-trastuzumab emtansine, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, or trastuzumab/capecitabine/tucatinib regimens. Thus, the optimal sequence or true benefit of therapy is not known.

^p Trastuzumab podawany w skojarzeniu z antracykliną jest związany ze znaczną kardiotoxycnością. Należy unikać jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami.
Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

^q Trastuzumab może być bezpiecznie łączony ze wszystkimi preferowanymi lekami oprócz antracyklin i innymi pojedynczymi lekami wymienionymi na liście w przypadku nawracającego lub przerzutowego raka piersi.
Trastuzumab may be safely combined with all non-anthracycline containing preferred and other single agents listed on for recurrent or metastatic breast cancer.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: PTOK 2018, ESMO 2021, NCCN 2021.

PODSUMOWANIE

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1). Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2018 r. przed datą rejestracji ocenianego leku (18.01.2021).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego tukatinib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną lub trastuzumab derukstekan mogą być stosowane w drugiej linii leczenia u wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu. Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab, trastuzumab derukstekan

oraz T-DM1 są wymienione jako najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.

Wytyczne NCCN 2021 wskazują, że leczenie tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną jest preferowaną terapią w trzeciej linii leczenia. Może być również stosowany jako opcja dla terapii drugiej linii.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 10. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania w latach 2016-2021

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
220/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2020 z dnia 12 października 2020 roku	Nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4)	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/220/0/0/0/2020/220_0_265_Nerlynx_neratynib.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib), tabletki á 40 mg, 180 tabl., we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4).
	Opinia nr 130/2020 z dnia 12 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4)	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/220/0/REK/2020%2010%2012%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr%20130_2020%20Nerlynx.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), w stanie ogólnym WHO – 0-1, po wcześniejszym zastosowaniu leczenia schematem TAC (paklitaksel/docetaxel +doksorubicyna+ cyklofosfamid), tamoksyfenem, schematem trastuzumab + cisplatyna oraz trastuzumab + karboplatyna, wcześniejszym leczeniu neratynibem w skojarzeniu z winorelbina oraz w monoterapii, lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną oraz trastuzumabem emtanzyną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
209/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku	Zaawansowany rak piersi (ICD10: C50)	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/209/SRP/u_2_7_190114_stanowisko_4_kadcyla_trastuzumab_emtanzyna_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044, - Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044, - Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1082.0, trastuzumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny preparatów. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.
	Rekomendacja nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii	Zaawansowany rak piersi (ICD10: C50)	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/209/REK/rp_3_2_019_kadcyla_mkp.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych populacjach oraz włączenia do

	Medycznych i Taryfikacji			istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.
164/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku	Rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/164/ORP/U_47_531_opinia_390_Kadcyla_R_DTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9).
	Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/15_2017_Kadcyla.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania roztworu do infuzji a 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania roztworu do infuzji a 160 mg, we wskazaniu: rozsiany rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 30.12.2021]

PODSUMOWANIE:

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły szerszej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Żadna z ocen nie dotyczyła pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, leczonym co najmniej dwoma schematami leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

Lek Tukysa nie był także dotychczas oceniany w AOTMiT.

W 2017 oraz 2018 r. w Agencji był rozpatrywany lek Kadcyła (trastuzumab emtansine) w zbliżonym wskazaniu, a także – w 2020 r. – lek Nerlynx (neratynib), również w podobnym wskazaniu. Jednak w związku z niespełnieniem wszystkich wymagań dotyczących ocenianego wskazania, oba wymienione wyżej produkty lecznicze nie stanowią komparatorów dla leku Tukysa.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

Zgodnie z ocenianym wskazaniem, terapia dotyczy pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. Pod uwagę wzięto zatem III i dalsze linie leczenia (przede wszystkim należy rozpatrywać III linię leczenia oraz dalsze, o ile wcześniej nie jest zalecane stosowanie ocenianej technologii).

Należy wskazać, że dla III i późniejszych linii leczenia nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

W oparciu o kryteria włączenia/wykluczenia głównego badania rejestracyjnego z grona opcji alternatywnych wykluczono zalecany przez wytyczne ESMO 2021 w III linii leczenia trastuzumab emtanzynę (T-DM1). Do badania włączani byli pacjenci leczeni wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem oraz T-DM1. Kryteria obejmowały jednocześnie progresję choroby po ostatniej terapii systemowej lub jej nietolerancję.

Wg EPAR nie ustalono postępowania u pacjentów z progresją po leczeniu T-DM1. Wskazuje się, iż zgodnie z zaleceniami m.in. ESMO oraz NCCN kontynuuje się terapię celowaną na HER2 trastuzumabem lub lapatynibem w połączeniu z chemioterapią cytotoksyczną, jak np. kapecytabina.

Biorąc jednak pod uwagę wytyczne kliniczne (ESMO 2021) oraz przedstawione powyżej kryteria selekcji, w III linii leczenia opcją alternatywną dla ocenianej technologii jest w pierwszej kolejności trastuzumab derukstekan.

Należy jednak podkreślić, iż możliwe są także inne schematy postępowania w zależności od wcześniej zastosowanego leczenia.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: trastuzumab + kapecytabina; lapatynib + kapecytabina;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: **trastuzumab derukstekan**;
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: trastuzumab + kapecytabina.

Spośród ww. opcji terapeutycznych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego [leczenie przerzutowego, potwierdzonego histologicznie inwazyjnego raka piersi, uogólnionego (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), HER2-dodatniego raka piersi]: **lapatynib z kapecytabiną** (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) oraz **trastuzumab z kapecytabiną** (I lub kolejne linie leczenia)
- w ramach chemioterapii: brak

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W przypadku braku dostępności opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej lub też biorą udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. Należy podkreślić, że dla wymienionych leków istnieje możliwość refundacji w ramach RDTL.

PODSUMOWANIE:

Dla III i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

Oceniane wskazanie, zawarte w ChPL jest szersze względem kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Leczeniu tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną zostali poddani pacjenci po już przebytym leczeniu trastuzumabem emtanzyną, które po czasie było nieskuteczne/nietolerowane. W związku z tym lek ten został odrzucony jako komparator ocenianej technologii.

Zgodnie z informacjami z EPAR, a także biorąc pod uwagę wytyczne NCCN 2021, kilka schematów leczenia może stanowić opcje alternatywne dla ocenianego leku, jednak na podstawie wytycznych ESMO 2021 i szczegółów dotyczących ocenianego wskazania należy stwierdzić, że najbardziej adekwatną opcją alternatywną jest trastuzumab derukstekan. Technologia ta jest obecnie nierefundowana w Polsce i także stanowi przedmiot oceny podczas prac nad wykazem TLI.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:

W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia. 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.

Około 20% chorych na raka piersi ma guzy HER2-dodatnie, a HER2-dodatniość wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i młodszą populacją chorych.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Jednym z najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym jest nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+), które historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2–.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 465,1 (95%CI: 375,6; 578,5) [procent: 1,42 (95%CI: 1,15; 1,74)];
 - Kobiety: 891,8 (95%CI: 718,4; 1 111,1) [procent: 3,08 (95%CI: 2,60; 3,58)];
 - Mężczyźni: 10,4 (95%CI: 8,1; 13,1) [procent: 0,03 (95%CI: 0,02; 0,03)];

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 432,1 (95%CI: 344,2; 543,8) [procent: 2,17 (95%CI: 1,76; 2,67)];
 - Kobiety: 828,8 (95%CI: 658,6; 1 044,8) [procent: 5,41 (95%CI: 5,09; 5,79)];
 - Mężczyźni: 9,5 (95%CI: 7,4; 12,2) [procent: 0,04 (95%CI: 0,03; 0,04)];

Przerzutowy HER2-dodatni rak piersi pozostaje chorobą nieuleczalną. Chociaż leczenie schematami opartymi na anty-HER2 poprawiło wyniki leczenia pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, choroba niezmiennie postępuje.

Rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1). Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2018 r. przed datą rejestracji ocenianego leku (18.01.2021).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego tukatynib w skojarzeniu z trastuzumaben i kapecytabiną lub Trastuzumab derukstekan mogą być stosowane w drugiej linii leczenia u wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu. Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab, trastuzumab derukstekan oraz T-DM1 są wymienione jako najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.

Wytyczne NCCN 2021 wskazują, że leczenie tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną jest preferowaną terapią w trzeciej linii leczenia. Może być również stosowany jako opcja dla terapii drugiej linii.

Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., w ramach programu lekowego [leczenie przerzutowego, potwierdzonego histologicznie inwazyjnego raka piersi, uogólnionego (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), HER2-dodatniego raka piersi] finansowany jest: **trastuzumab z kapecytabiną** (I lub kolejne linie leczenia) oraz **lapatynib z kapecytabiną** (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi).

Nierefundowaną w Polsce opcją terapeutyczną odnaniezoną w wytycznych klinicznych jest natomiast trastuzumab derukstekan, który także stanowi przedmiot oceny podczas prac nad wykazem TLI.

Nie ma jasno zdefiniowanego standardu postępowania (ang. *standard of care*, SOC) u chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu dwóch lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Preferowane schematy obejmują kontynuację terapii ukierunkowanej na HER2 za pomocą trastuzumabu lub

lapatynibu w połączeniu z chemioterapią cytotoksyczną, taką jak kapecytabina. Jednak skuteczność tych schematów w tej grupie chorych pozostaje niewielka, z medianą PFS wynoszącą od 3,3 do 4,9 miesiąca i medianą OS wynoszącą od 15,8 do 17,2 miesiąca. Wyniki badań klinicznych oceniających terapie skojarzone u pacjentek z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, które otrzymały 2 lub więcej wcześniejszych schematów leczenia opartych na lekach anti-HER2, podkreślają ciągłą potrzebę poprawy skuteczności w tej populacji pacjentów¹⁷.

W związku z powyższym, nadal istnieje istotna niezaspokojona potrzeba leczenia pacjentów z HER2+, przerzutowym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja choroby pomimo stosowania dotychczasowych standardów leczenia, w tym 3 wcześniejszych leków anti-HER2.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 04.02.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Breast cancer”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był rak piersi z amplifikacją genu HER2.

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowa na data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Biosimilar Herceptin	trastuzumab	Shanghai Henlius Biotech Co. Ltd.	HER2/neu lub ErbB-2	Przeciwciało monoklonalne	Dopuszczony do obrotu	100% – dopuszczony do obrotu	N/A	N/A	–
TPIV 110	Nowa jednostka molekularna (ang. <i>New Molecular Entity</i> , NME)	Marker Therapeutics, Inc.	- HER2/neu lub ErbB-2 - Układ odpornościowy - Główny układ zgodności tkankowej (ang. <i>major histocompatibility complex</i>, MHC)	Peptyd	II	11%	4%	N/A	–
OST-HER2	–	OS Therapies, LLC	- HER2/neu lub ErbB-2 - Układ odpornościowy	Komórka	I / II	5%	5%	N/A	–
FS102	–	F-star Therapeutics, Inc.	HER2/neu lub ErbB-2	Przeciwciało monoklonalne	I	5%	6%	N/A	–
MT-5111	–	Molecular Templates, Inc.	HER2/neu lub ErbB-2	Białko	I	5%	4%	N/A	31.03.2022
GTB-6550 TriKE	–	GT Biopharma Inc.	Antygen różnicowania komórkowego CD16	Przeciwciało monoklonalne	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	31.03.2022

¹⁷ European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 10.

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtrackera na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtrackera na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
			• ErbB3/HER3 • HER2/neu lub ErbB-2 • IL-15 (Interleukin-15)/receptor IL-15 • Komórki NK (ang. <i>Natural Killer Cells</i>)						
HER2-SADA	–	Y-mAbs Therapeutics Inc.	• HER2/neu lub ErbB-2 • Radiofarmaceutyk	Przeciwciało monoklonalne	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	31.12.2022
HER2newC Program (IcanoMAB)	–	IcanoMAB GmbH	• Apoptoza (śmierć komórki) • HER2/neu lub ErbB-2	Przeciwciało monoklonalne	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	–
ADED HER2 ADC Program (Celltrion/iProgen)	–	iProgen Biotech Inc.	• Koniugat przeciwciał o-lek (ADC) • HER2/neu lub ErbB-2	Przeciwciało monoklonalne	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	–
DEP HER2-lutetium	lutetium	Starpharma Holdings Limited	• HER2/neu lub ErbB-2 • Radiofarmaceutyk	Mała cząsteczka (środek obrazujący)	Przedkliniczna	0%	N/A	N/A	–
PolyStart	Nowa jednostka molekularna	Marker Therapeutics, Inc.	• HER2/neu lub ErbB-2 • Receptor komórek T (TCR)	Niewirusowa terapia genowa	Zawieszona	0%	N/A	N/A	–
VM206	–	Helixmith Co., Ltd.	• HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy	Wirus	Zawieszona	0%	N/A	N/A	–
MVA-BN HER2	–	Bavarian Nordic A/S	• HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy	Wirus	Zawieszona	0%	N/A	N/A	–
AVX901	–	AlphaVax, Inc.	• HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy	Białko	Zawieszona	0%	N/A	N/A	–

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtrackera na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtrackera na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
GSK 719125	–	GlaxoSmithKline plc	• HER2/neu lub ErbB-2 • Układ odpornościowy • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • Limfocyty T	Komórka	Zawieszona	0%	N/A	N/A	–
Biosimilar Trastuzumab-MCC-DM1 (Shanghai Pharma)	Trastuzumab emtanzyna	Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., Ltd	• Koniugat przeciwciał o-lek (ADC) • HER2/neu lub ErbB-2 • M kroczaścianki (Tubulina)	Przeciwciała monoklonalne	Zawieszona	0%	N/A	N/A	–

N/A – niedostępne (ang. *not available*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=214#ProductPipeline> [dostęp: 4.02.2022].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) dla leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna, T-DM1) w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi.¹⁸ Szczegółowe wskazanie obejmowało pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, co jest zbieżne ze wskazaniem dla ocenianej technologii pod względem statusu HER2 oraz stopnia zaawansowania nowotworu.

Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji pacjentów do głównego badania klinicznego, dostępność technologii lekowych zgodnie z programem lekowym leczenia raka piersi oraz wytyczne kliniczne, można założyć, iż populacja docelowa dla produktu leczniczego Tukysa będzie obejmować pacjentów, których poprzednią terapię stanowił T-DM1 (II i kolejne linie). Zgodnie z kryteriami programu lekowego, T-DM1 może być stosowany w drugiej lub trzeciej linii leczenia jako opcja obok lapatynibu, jednak dla II i dalszych rzutów leczenia anty-HER2 wytyczne zalecają T-DM1.

Ponadto, zgodnie z dostępną literaturą, u większości pacjentów leczonych T-DM1 ujawnia się oporność wtórna.^{19,20} W związku z tym założono, iż większość pacjentów leczonych T-DM1 przejdzie na leczenie ocenianą technologią. Założenie jest związane również z faktem, iż kryterium włączenia uczestników do głównego badania rejestracyjnego ocenianego leku było wcześniejsze leczenie T-DM1 i wystąpienie oporności na tę substancję.

Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania są ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Zgodnie z opinią ekspercką zamieszczoną w AWA, liczba nowych zachorowań dla II i III linii leczenia populacji docelowej (HER2-dodatni, nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi) to odpowiednio ok. 300 i 150 osób rocznie. Podano także liczbę chorych w Polsce: ok. 500 osób w II linii oraz 250 w III linii leczenia (dane aktualne na moment prac nad AWA – ukończenie raportu styczeń 2019 r.).

W AWA zostały przedstawione także oszacowania populacji docelowej dla T-DM1, zgodnie z którymi zakres rocznej liczebności populacji docelowej na lata 2018 – 2022 wyniósł 475 – 514 pacjentów. Przyjmując konserwatywne założenie przechodzenia wszystkich pacjentów leczonych T-DM1 na terapię tukatynibem, na podstawie przedstawionych oszacowań można założyć, iż populacja docelowa dla produktu leczniczego Tukysa wynosi ok. 520 pacjentów.

W celu oszacowania liczebności populacji na podstawie zapadalności przyjęto czas terapii równy oszacowanej na podstawie wyników głównego badania rejestracyjnego wartości oczekiwanej czasu do progresji, wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiera dla PFS, reprezentującej ramię interwencji (10,7 miesiąca, 95% CL: 9,8; 11,5). Uwzględniono kumulację liczby pacjentów w kolejnych latach. Założono wariant maksymalny przyjmowania 100% rynku w I i II roku refundacji.

Nowe przypadki rocznie: ok. 450 (na podstawie opinii eksperta, II i III linia łącznie)

Pacjentolata w pierwszym roku: ok. 225

Liczba osób leczonych rocznie w okresie stabilnym: ok. 340 – 420

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: ok. 340 – 420

¹⁸Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.40.2018, Warszawa, 04 stycznia 2019 r., str. 71-72.

¹⁹L. Wang, Q. Wang, M. Gao, L. Fu, Y. Li, H. Quan, L. Lou, STAT3 activation confers trastuzumab-emtansine (T-DM1) resistance in HER2-positive breast cancer, *Cancer Science* 2018;109:3305–3315.

²⁰Y. Endo, Y. Shen, L. A. Youssef, N. Mohan, W. J. Wu, T-DM1-resistant cells gain high invasive activity via EGFR and integrin cooperated pathways, *mAbs* 2018, 10:7, 1003-1017.

Szacowana populacja w pierwszym roku (wdrażanie terapii): ok. 170 – 210

Szacowana populacja w drugim roku: ok. 340 – 420

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie zapadalności to ok. 380 (340 – 420) osób. W okresie wdrażania, szacowana populacja może obejmować ok. 190 (170 – 210) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 380 (340 – 420) pacjentów w drugim roku refundacji.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- nieuwzględnienie liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni ocenianą technologią w ramach linii następujących po trzecim rzucie leczenia anty-HER2;
- możliwość leczenia pacjentów, którzy w II i kolejnych rzutach byli poddani innej terapii niż T-DM1;
- oparcie obliczeń na opinii eksperckiej z roku 2018.

Należy mieć także na uwadze, że do terapii ocenianą technologią mogą kwalifikować się pacjenci, którzy aktualnie są leczeni w ramach II i III linii terapii anty-HER2 (T-DM1 oraz inne dostępne opcje) – zgodnie z opinią eksperta z 2018 r. ok. 750 osób; zgodnie z oszacowaniami z AWA Kadcyła – ok. 520 osób leczonych T-DM1 w 2022 r. Według dostępnych statystyk NFZ, dotyczących programu lekowego leczenia raka piersi, w 2020 r. liczba pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi leczonych T-DM1 lub lapatynibem, które wg kryteriów programu są opcjami przede wszystkim w II i III linii, wynosiła łącznie 1209.²¹

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy brać pod uwagę szerszą populację kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią niż podano w powyższych oszacowaniach.

²¹ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [dostęp: 28.01.2022]

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Tukysa we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 19.01.2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 11.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Tukysa (tukatynib)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publ kacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 3 publikacje opisujące 1 badanie kliniczne fazy 2 z randomizacją (HER2CLIMB), stanowiące główne badanie rejestracyjne leku Tukysa. Na podstawie informacji zawartych w EPAR wyodrębniono dodatkowo trzy wspierające badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Tukysa – ONT-380-005 fazy 1b, ONT-380-004 fazy 1b i ARRAY-380-101 fazy 1. Charakterystykę wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

W trakcie przeglądu odnaleziono doniesienie konferencyjne *Curigliano 2021* przedstawiające zaktualizowane, ostateczne wyniki badania HER2CLIMB (NCT03529110) w zakresie przeżycia całkowitego. Podsumowanie wyników przedstawionych w odnalezionym doniesieniu przedstawiono w rozdziale 6.3.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
HER2CLIMB NCT02614794 <i>Murthy 2020</i> <i>Lin 2020</i> <i>Mueller 2021</i> <u>Typ badania:</u> interwencyjne (badanie kliniczne) <u>Źródło finansowania:</u> Seagen Inc.	HER2CLIMB jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniem fazy 2 prowadzonym w 169 ośrodkach przez okres 3 lat. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do ramienia z tukatynibem i placebo za pomocą dynamicznego hierarchicznego schematu randomizacji. Randomizacja była stratyfikowana przez 3 czynniki, znany wywiad w kierunku leczonych lub nieleczonych przerzutów do mózgu (tak/nie), ECOG PS (0,1) i region świata (USA, Kanada, reszta świata). <u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji dla OS wynosiła ok. 14 miesięcy, a dla PFS ok. 10 miesięcy.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Histopatologicznie potwierdzony HER2-dodatni rak piersi, z cechą HER2+ określoną za pomocą hybrydyzacji in situ (ISH), fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub metody immunohistochemicznej (IHC). - Wcześniejsze leczenie trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1. - Wystąpienie progresji nereseekcyjnego lub przerzutowego raka piersi w stadium zaawansowanym po ostatniej terapii systemowej (potwierdzonej przez badacza) lub nietolerancja ostatniej terapii systemowej. - Obecność mierzalnych lub niemierzalnych zmian chorobowych zgodnie z Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1). - Ukończone 18 lat w momencie wyrażania zgody. - Prawidłowa czynność wątroby i nerek oraz parametry hematologiczne. - Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 50\%$. - Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 lub 1. Dodatkowe kryteria włączenia związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) – po wykonaniu przesiewowego badania MRI mózgu z użyciem kontrastu u uczestników musi występować jedno z poniższych kryteriów: - Brak dowodów na obecność przerzutów do mózgu. - Występowanie nieleczonych przerzutów do mózgu niewymagających natychmiastowej terapii miejscowej. W przypadku pacjentów z nieleczonymi zmianami w OUN $>2,0$ cm uwidocznionymi podczas przesiewowego badania MRI mózgu z kontrastem, przed włączeniem do badania wymagana była rozmowa i zgoda monitora. - Występowanie wcześniej leczonych przerzutów do mózgu. - Występujące przerzuty do mózgu, które poddano wcześniej terapii miejscowej mogły być stabilne lub mogły ulec progresji od czasu poprzedniego leczenia, pod warunkiem, że w opinii badacza nie było wskazań klinicznych do natychmiastowego wznowienia terapii miejscowej. - Pacjenci, u których zastosowano wcześniej terapię miejscową z powodu nowo zidentyfikowanych zmian stwierdzonych w przesiewowym badaniu MRI mózgu z kontrastem, mogli być zakwalifikowani do udziału w badaniu, jeśli spełnione zostały wszystkie poniższe kryteria: - czas od ostatniej radioterapii mózgu musi wynosić ≥ 21 dni przed rozpoczęciem leczenia, czas od ostatniej radiochirurgii	<u>Interwencja</u> Tukatynib w połączeniu z kapecytabiną i trastuzumabem Tukatynib: 300 mg PO BID (doustnie, dwa razy dziennie) przez dni 1-21 cyklu 21-dniowego. Kapecytabina: 1000 mg/m² PO BID ty ko przez dni 1-14, 21-dniowego cyklu. Trastuzumab: dawka nasycająca 8 mg/kg IV (dożylnie ang. intravenous) w dniu 1 cyklu 1, a następnie 6 mg/kg w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu. W przypadku stosowania trastuzumabu podskórnie (SC), podawano stałą dawkę 600 mg bez dawki nasycającej raz na trzy tygodnie (w pierwszym dniu każdego cyklu począwszy od rozpoczęcia badania lub przejścia na podanie podskórne z wcześniejszego podania dożylnego). <u>Komparator:</u> Aktywny komparator: Placebo w połączeniu z kapecytabiną i trastuzumabem Placebo PO BID w dniach 1-21, 21-dniowego cyklu. Kapecytabina 1000 mg/m² PO BID ty ko przez dni 1-14, 21-dniowego cyklu. Dawka nasycająca trastuzumabu 8 mg/kg IV (dożylnie ang. intravenous) w dniu 1, a następnie 6 mg/kg w 1 dniu 21-dniowego cyklu.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-free Survival</i>, PFS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty udokumentowanej progresji choroby (określonej na podstawie niezależnej, zaślepionej oceny centralnej [ang. <i>blinded independent central review</i>, BIRC] z zastosowaniem kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFSBM) w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub przerzutami do mózgu na początku badania lub ze zmianami w mózgu o niejednoznacznym znaczeniu w przesiewowym badaniu MRI, zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty udokumentowanej progresji choroby (określonej na podstawie oceny BICR) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. - Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>, OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) zdefiniowany jako odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie (ang. <i>best overall response</i>, BOR) w postaci odpowiedzi całkowitej (ang.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		stereotaktycznej musi wynosić ≥ 7 dni przed rozpoczęciem leczenia, czas od resekcji chirurgicznej musi wynosić ≥ 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; - występowanie zmian chorobowych w innych miejscach oceniane według RECIST 1.1. - Zapewnienie dostępu do odpowiednich danych dotyczących jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia OUN w celu umożliwienia klasyfikacji docelowych zmian chorobowych i nie tyko. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Wcześniejsza terapia lapatynbem (w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia), z wyjątkiem przypadków, w których lapatynib przyjmowano przez ≤ 21 dni i przerwano leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby lub ciężka toksyczność. - Wcześniejsza terapia neratynibem, afatynibem lub innym stosowanym w badaniach inhibitorem HER2/ EGFR. - Stosowanie HER2 TKI w dowolnym momencie przed rozpoczęciem leczenia. - Wcześniejsza terapia kapecytabiną (lub inną fluoropirymidyną [np. 5-fluorouracylem]) z powodu występowania przerzutów (z wyjątkiem przypadków, w których kapecytabina była przyjmowana przez ≤ 21 dni i przerwano leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby lub ciężka toksyczność). - Wystąpienie w przeszłości narażenia na następujące skumulowane dawki antracyklin: - Doksorubicyna >360 mg/m²; - Epirubicyna >720 mg/m²; - Mitoksantron >120 mg/m²; - Idarubicyna >90 mg/m²; - Liposomalna doksorubicyna (np. Doxil, Caelyx, Myocet) >550 mg/m². - Występowanie w przeszłości reakcji alergicznych na trastuzumab, kapecytabinę lub związki chemicznie bądź biologicznie podobne do tukatynibu, z wyjątkiem reakcji stopnia 1 lub 2 związanych z infuzją trastuzumabu, które zostały skutecznie opanowane. - Alergia na jedną z substancji pomocniczych występujących w lekach stosowanych w trakcie terapii. - Wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa (w tym hormonalna), napromienianie poza OUN lub przyjmowanie leków eksperymentalnych w okresie ≤ 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia.	W przypadku stosowania trastuzumabu podskórnie (SC), podawano stałą dawkę 600 mg bez dawki nasycającej.	<i>complete response</i>, CR) lub odpowiedzi częściowej (ang. <i>partial response</i>, PR) z potwierdzeniem odpowiedzi przez BIRC i przez badacza w oparciu o kryteria RECIST 1.1. (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.</i>). - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFSINV) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty udokumentowanej progresji choroby (określonej przez badacza przy użyciu kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. - Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR), zdefiniowany jako przedział czasu pomiędzy datą pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) a datą pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby (z potwierdzeniem odpowiedzi przez BIRC i przez badacza w oparciu o kryteria RECIST 1.1.) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. - Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>, CBR), zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli BOR w postaci CR lub PR bądź ponad 6 miesięcy SD lub braku CR/PD z potwierdzeniem odpowiedzi przez BIRC i przez badacza w oparciu o kryteria RECIST 1.1. - Jakość życia związana ze zdrowiem / stan zdrowia przy użyciu instrumentu EQ-5D-5L. - Skumulowana częstość korzystania z zasobów

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		• Wcześniejsze występowanie jakiejkolwiek toksyczności związanej z leczeniem przeciwnowotworowym, które nie ustąpiły do stopnia ≤ 1, z następującymi wyjątkami: ○ łysienie i neuropatia, których nasilenie musi być $\leq$ stopnia 2; oraz ○ zastoinowa niewydolność serca (CHF), której nasilenie w chwili wystąpienia toksyczności musiało wynosić $\leq$ stopień 1 i która musiała całkowicie ustąpić; ○ niedokrwistość, która musi ustąpić do stopnia ≤ 2. • Występowanie klinicznie istotnej choroby układu krążeniowo-oddechowego, takiej jak: ○ arytmia komorowa wymagająca leczenia; ○ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (definiowane jako utrzymujące się skurczowe ciśnienie krwi >150 mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mm Hg przy stosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych), lub ○ jakakolwiek historia objawowej CHF; ○ ciężka duszność spoczynkowa (stopień 3 wg CTCAE lub wyższy) spowodowana pow. kłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej; ○ niedotlenienie wymagające dodatkowej tlenoterapii, z wyjątkiem sytuacji, gdy tlenoterapia jest konieczna tylko z powodu obturacyjnego bezdechu sennego; ○ obecność wydłużenia odstępu QTc $\geq$ stopnia 2 w elektrokardiogramie (EKG); ○ stany mogące powodować indukowane lekami wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>. • Wrodzony lub nabyty zespół długiego QT. • Nagła śmierć w wywiadzie rodzinnym. • Występowanie w przeszłości wydłużenia odstępu QT spowodowanego lekami. • Stosowanie leków o znanym i akceptowanym ryzyku wydłużenia odstępu QT. Dodatkowe kryteria wykluczenia związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) – po wykonaniu przesiewowego badania MRI mózgu z użyciem kontrastu u uczestników nie może występować żadne z poniższych kryteriów: • Występowanie jakichkolwiek nieleczonej zmian w mózgu o wielkości $>2,0$ cm, chyba że omówiono to z lekarzem prowadzącym i uzyskano zgodę na udział w badaniu. • Ciągłe stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w celu kontroli objawów przerzutów do mózgu w całkowitej dawce dobowej >2 mg deksametazonu (lub równoważnej). Osoby		zdrowotnych, w tym długość pobytu, hospitalizacje i wizyty na oddziale ratunkowym (ang. <i>emergency department</i>, ED). <u>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</u> • Bezpieczeństwo jest monitorowane na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events</i>, AEs), klinicznych badań laboratoryjnych oraz parametrów życiowych. AE zostały sklasyfikowane według klasy narządów układu (SOC) i preferowanego terminu przy użyciu słownika MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) w wersji 22.0 lub wyższej; nasilenie AE zostało sklasyfikowane przy użyciu wersji 4.03 kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		stosujące przewlekłe stabilną dawkę ≤ 2 mg deksametazonu (lub równoważną) mogą być kwalifikowane do badania po omówieniu i zatwierdzeniu przez monitora. • Występowanie jakichkolwiek zmian w mózgu wymagających natychmiastowego leczenia miejscowego, w tym (ale nie tylko) zmiany w miejscu anatomicznym, w którym zwiększenie rozmiaru lub ewentualny obrzęk związany z leczeniem mógłby stanowić ryzyko dla pacjenta (np. zmiany w pniu mózgu). Pacjenci, którzy przeszli wcześniej leczenie miejscowe tego typu zmian chorobowych zidentyfikowanych w przesiewowym badaniu MRI mózgu z kontrastem, mogli nadal kwalifikować się do badania na podstawie kryteriów opisanych w punkcie „Dodatkowe kryteria włączenia związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)”. • Występowanie lub podejrzenie występowania choroby leptomeningealnej udokumentowanej przez badacza. • Występowanie słabo kontrolowanych (>1/tydzień) napadów uogólnionych, złożonych napadów częściowych lub widocznej progresji neurologicznej spowodowanej przerzutami do mózgu, niezależnie od leczenia ukierunkowanego na OUN. <u>Liczba pacjentów</u> Ogółem = 612 Interwencja = 410 Komparator = 202		
ONT-380-005 NCT02025192 Murthy 2018 <u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne) <u>Źródło finansowania:</u> Seagen Inc.	Otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie fazy 1b. W badaniu oceniano tolerancję i bezpieczeństwo stosowania tukatynibu w skojarzeniu z samą kapecytabiną (kombinacja 1), samym trastuzumabem (kombinacja 2) oraz zarówno z trastuzumabem, jak i kapecytabiną (kombinacja 3) u pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, którzy byli leczeni wcześniej trastuzumabem i T-DM1. Dla kombinacji 1 i 2 zaplanowano trzy wstępnie zdefiniowane kohorty podawania dawek, a podział ten oparto na danych dotyczących bezpieczeństwa. Jeśli u <2 uczestników badania wystąpiła toksyczność ograniczająca dawkę	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci w wieku 18 lat lub starsi; • pacjenci z progresywnym HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, określonym przez badacza; • pacjenci uprzednio leczeni trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną; • cecha HER2+ oceniona lokalnie za pomocą hybrydyzacji in situ lub testów immunohistochemicznych; • występowanie zmian z możliwością ich oceny zgodnie z definicją Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1; • stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1; • przewidywana długość życia wynosząca co najmniej 6 miesięcy; • odpowiednia czynność narządów; • prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wcześniejsza ekspozycja na kapecytabinę; • wcześniejsze leczenie skumulowaną dawką dokсорubicyny większą niż 360 mg/m²; • wcześniejsze leczenie neratynibem lub afatynibem; • występowanie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych.	<u>Interwencja:</u> Tukatynib podawano dwa razy na dobę w skojarzeniu z kapecytabiną 1000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni 21-dniowego cyklu, trastuzumabem 6 mg/kg dożylnie raz na 21 dni lub z obydwojema tymi lekami.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • Częstość występowania zdarzeń niepożądanych. • Ciężkość zdarzeń niepożądanych. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Częstość występowania klinicznych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (hematologia, chemia, testy czynnościowe wątroby, krzepliwość, badanie moczu). • Ciężkość klinicznych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (hematologia, chemia, testy czynnościowe wątroby, krzepliwość, badanie moczu). • Częstość zmniejszania dawki tukatynibu. • Częstość zmniejszania dawki kapecytabiny.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	w obu ww. kombinacjach, wówczas tukatynib został oceniany w kombinacji 3. Do badania włączono również dodatkową, rozszerzoną kohortę pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), którzy nie byli wcześniej leczeni lub u których nastąpiła progresja po wcześniejszej radioterapii. W badaniu nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych pomiędzy kohortami dawkowania. <u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 6 miesięcy.	Dodatkowo, pacjenci z nieleczonymi lub leczonymi progresywnymi przerzutami do mózgu zostali wykluczeni z kohorty eskalacji dawki; włączono natomiast pacjentów z leczonymi stabilnymi przerzutami do mózgu, niewymagających przyjmowania sterydów. <u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 60 27 pacjentów przydzielono do trójkowej terapii tukatynbem (tukatynib + trastuzumab + kapecytabina) po potwierdzeniu tolerancji w kohorcie dwulekowej terapii.		• Stężenie tukatynibu i jego metabolitów w osoczu. • Stężenia kapecytabiny i jej metabolitów w osoczu. • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) definiowany jako najlepsza odpowiedź w postaci odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR). • Czas trwania odpowiedzi na leczenie. • Wskaźnik kontroli choroby definiowany jako najlepsza odpowiedź CR, PR lub stabilna choroba (SD). • Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) definiowany jako najlepsza odpowiedź CR, PR lub SD przez ≥ 6 miesięcy. • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanego leku do momentu udokumentowania progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
ONT-380-004 NCT01983501 <i>Borges 2018</i> <u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne) <u>Źródło finansowania:</u> Seagen Inc.	Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, badanie fazy 1b. Celem tego badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i maksymalnej tolerowanej dawki tukatynibu podawanego w skojarzeniu z T-DM1. Nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych pomiędzy kohortami dawek. W fazie eskalacji dawki, w celu określenia maksymalnej tolerowanej dawki tukatynibu, zastosowano zmodyfikowany schemat eskalacji dawki 3 + 3. Na podstawie wyników badania ARRAY-380-101 z pojedynczym lekiem, dawka początkowa została wybrana jako 300 mg dwa razy na dobę przy użyciu preparatu w postaci tabletek. Projekt umożliwił	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci w wieku 18 lat lub starsi; • pacjenci z progresywnym ERBB2/HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami; • pacjenci uprzednio leczeni trastuzumabem i taksanem; • cecha HER2+ oceniona lokalnie za pomocą hybrydyzacji in situ lub testów immunohistochemicznych; • występowanie zmian z możliwością ich oceny zgodnie z definicją Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1; • stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1; • odpowiednia czynność narządów; • prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wcześniejsza ekspozycja na doksorubicynę w dawce większej niż 360 mg/m²; • wcześniejsze leczenie T-DM1, neratynibem lub afatynibem; • obecność przerzutów do opon mózgowych. Dodatkowo, pacjenci z leczonymi postępującymi przerzutami do mózgu zostali wykluczeni z kohorty eskalacji dawki; jednakże	<u>Interwencja:</u> Tukatynib 300 mg lub 350 mg podawany doustnie dwa razy dziennie przez 21 dni oraz T-DM1 3,6 mg/kg podawany dożylnie raz na 21 dni.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • Częstość występowania zdarzeń niepożądanych. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Częstość występowania klinicznych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. • Częstość zmniejszania dawki tukatynibu. • Częstość zmniejszania dawki w przypadku T-DM1. • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR). • Czas trwania odpowiedzi na leczenie. • Wskaźnik kontroli choroby (DCR) definiowany jako najlepsza odpowiedź na leczenie w postaci odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) lub stabilnej choroby (SD).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	włączenie co najmniej 6 ocenianych pacjentów na każdy poziom dawkowania tukatynibu, z kohortą rozszerzającą przy maksymalnej tolerowanej dawce. Oprócz kohorty rozszerzenia maksymalnej tolerowanej dawki, włączono dodatkową kohortę rozszerzenia przerzutów do mózgu, która składała się z pacjentów z nieleczonymi lub uprzednio leczonymi postępującymi przerzutami do mózgu, niewymagającymi natychmiastowego leczenia ukierunkowanego na ośrodkowy układ nerwowy.	włączono pacjentów z leczonymi stabilnymi przerzutami do mózgu, którzy nie wymagali kortykosteroidów. Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu lub leczonymi i postępującymi przerzutami do mózgu niewymagającymi natychmiastowego leczenia ukierunkowanego na ośrodkowy układ nerwowy zostali włączeni do kohorty rozszerzania przerzutów do mózgu. <u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 57 50 pacjentów otrzymywało tukatynib w dawce 300 mg + T-DM1, z czego 30 pacjentów miało przerzuty do mózgu. 7 pacjentów otrzymywało tukatynib w dawce 350 mg + T-DM1, z czego 2 pacjentów miało przerzuty do mózgu.		- Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR) definiowany jako SD przez ≥ 6 miesięcy, PR lub CR. - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).
ARRY-380-101 NCT00650572 <u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne) <u>Źródło finansowania:</u> Seagen Inc.	Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, badanie fazy 1. Badanie składa się z 2 części. W pierwszej części pacjenci z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi HER2+, którzy otrzymali już co najmniej jedną wcześniejszą terapię standardową, otrzymywali coraz większe dawki badanego leku w celu osiągnięcia możliwie największej dawki tukatynibu, która nie spowoduje nieakceptowalnych działań niepożądanych. W drugiej części tego badania pacjenci z przerzutowym rakiem piersi HER2+, które otrzymały już co najmniej jedną standardową terapię, otrzymały najlepszą dawkę leku Tukysa ustaloną w pierwszej części badania i będą obserwowane w celu sprawdzenia ewentualnych działań niepożądanych i skuteczności leku.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie występowania raka HER2+ (część 1) lub raka piersi HER2+ z przerzutami (część 2). - Pacjenci powinni byli otrzymać co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia i albo nie są już kandydatami do standardowej terapii, albo nie mają dostępu do standardowej terapii, a bo nie chcą kontynuować standardowej terapii (pacjenci z rakiem piersi HER2+ i klinicznymi wskazaniami do terapii trastuzumabem lub lapatynibem powinni otrzymać wcześniejszy schemat leczenia trastuzumabem i lapatynibem, jeśli jest dostępny). - Stan sprawności (PS) wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pomiędzy 0 a 2. - Istnieją dodatkowe kryteria. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Występowanie niekontrolowanych lub objawowych przerzutów do mózgu (pacjenci mogą być uznani za odpowiednio kontrolowanych, jeśli przyjmują stabilną dawkę sterydu przez co najmniej 30 dni). - Leczenie badanym produktem leczniczym lub urządzeniem medycznym w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leku. - Radioterapia w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leku (nie dotyczy radioterapii paliatywnej w miejscach występowania ognisk choroby). - Chemioterapia w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leku. - Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leku.	<u>Interwencja:</u> Tukatynib w dawkach od 25 do 800 mg.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - Charakterystyka profilu bezpieczeństwa badanego leku pod względem zdarzeń niepożądanych, klinicznych badań laboratoryjnych i wyników elektrokardiogramu. - Określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) badanego leku. - Charakterystyka farmakokinetyki badanego leku. - Ocena amplifikacji/ekspresji HER2 w tkankach archiwalnych i guzach pacjentów. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - Charakterystyka farmakokinetyki badanego leku. - Ocena zmian w markerach nowotworowych. - Ocena skuteczności badanego leku pod względem odpowiedzi na leczenie i czasu trwania odpowiedzi na leczenie. - Ocena ekspresji białek łańcucha czynników wzrostu w tkankach archiwalnych i guzach pacjentów.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		- Znane są dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), zapalenia wątroby typu B i/lub aktywnego zapalenia wątroby typu C. - Istnieją dodatkowe kryteria. <u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 50 33 pacjentów w fazie eskalacji dawki 17 pacjentów w fazie rozszerzania dawki		

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 13. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię Tukatinib w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-04) (NCT04539938)	2	W trakcie rekrutacji	3 lub wyżej	01.12.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.10.2022 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 31.10.2025 r.	Szacowana liczba uczestników: 70	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T04539938?term=enheru&draw=2&rank=3	–
Nie	TOPAZ: Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of Tucatinib in Combination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases (NCT04512261)	1b/2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	Szacunkowa data rozpoczęcia: 01.10.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 01.10.2023 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 01.10.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 33	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T04512261?term=Tukysa&draw=2&rank=4	-
Nie	A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab in Subjects With Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations (NCT04579380)	2	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	11.01.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa 31.02.2023 r.	Szacunkowa data zakończenia badania: 31.05.2023	Szacowana liczba uczestników: 270	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T04579380?term=Tukysa&draw=2&rank=5	-
Nie	A Phase 2 Open-label, Single Arm Study of MK-7119 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants With Previously Treated	2	W trakcie rekrutacji	2	08.04.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa 06.01.2023 r.	Szacunkowa data zakończenia: 06.12.2028 r.	Szacowana liczba uczestników: 56	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T04721977?term=Tukys	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (NCT04721977)								a&draw=2&rank=6	
Nie	A Phase II, Two-arm, Non-comparative, Multicentre Study of Tucatinib (ONT-380), Pembrolizumab and Trastuzumab in Patients With Pre-treated Advanced HER2-positive Breast Cancer (NCT04789096)	2	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji	2 lub wyżej	Szacunkowa data rozpoczęcia: Czerwiec 2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Grudzień 2022 r.	Szacunkowa data zakończenia: Grudzień 2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 50	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04789096?term=Tukysa&draw=2&rank=8	-
Nie	A Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab as Maintenance Therapy for Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-05) (NCT05132582)	3	W trakcie rekrutacji	2	Szacunkowa data rozpoczęcia: 31.12.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.10.2024 r.	Szacunkowa data zakończenia: 30.06.2027 r.	Szacowana liczba uczestników: 650	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05132582?term=Tukysa&draw=2&rank=9	-
Nie	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers (NCT05091528)	1/2	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji	Nie określono	Szacunkowa data rozpoczęcia: Grudzień 2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Grudzień 2023 r.	Szacunkowa data zakończenia: Grudzień 2025 r.	Szacowana liczba uczestników: 328	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05091528?term=Tukysa&draw=2&rank=10	-
Nie	A Phase 1/2 Study of Tucatinib With Chemotherapy and Trastuzumab in Patients With Previously Treated, Advanced Her-2-Neu Overexpressing Breast Cancer. (NCT04896320)	1/2	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji	2 lub wyżej	Szacunkowa data rozpoczęcia: Lipiec 2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Lipiec 2030 r.	Szacunkowa data zakończenia: Lipiec 2032 r.	Szacowana liczba uczestników: 40	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04896320?term=tucatinib&draw=3&rank=1	-
Nie	Phase IB/II Open-label Single Arm Study to Evaluate Safety and Efficacy of Tucatinib in Combination With Palbocic b and Letrozole in Subjects With Hormone Receptor Positive and HER2-positive Metastatic Breast Cancer (NCT03054363)	1b/2	Aktywne, nie rekrutuje	3 lub wyżej	27.11.2017 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 18.03.2022 r.	Szacunkowa data zakończenia: 31.03.2023 r.	Liczba uczestników: 42	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03054363?term=tucatinib&draw=3&rank=2	-
Nie	A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and	2	Aktywne, nie rekrutuje	2 lub wyżej	20.02.2019 r.	22.06.2021 r.	Szacunkowa data zakończenia:	Szacowana liczba uczestników:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer (NCT03501979)						Wrzesień 2023 r.	30	T03501979?term=tucatinib&draw=3&rank=5	
Nie	A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab in Subjects With Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations (NCT04579380)	2	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	11.01.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.01.2023 r.	Szacunkowa data zakończenia: 31.05.2025 r.	Szacowana liczba uczestników: 270	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579380?term=tucatinib&draw=3&rank=6	-
Nie	Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Subjects With Unresectable Locally-advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-02) (NCT03975647)	2	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	02.10.2019 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 30.04.2024 r.	Szacunkowa data zakończenia: 30.04.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 460	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03975647?term=tucatinib&draw=2&rank=9	-
Nie	Treatment With Tucatinib in Addition to Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer After Local Therapy of Isolated Brain Progression (NCT05041842)	2	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	17.12.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 30.03.2024 r.	Szacunkowa data zakończenia: 30.03.2025 r.	Szacowana liczba uczestników: 55	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041842?term=tucatinib&draw=2&rank=12	-
Nie	A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Ado-trastuzumab Emtansine (Trastuzumab Emtansine; T-DM1) (NCT01983501)	1	Zakończono	2 lub wyżej	28.02.2014 r.	10.10.2017 r.	03.09.2020 r.	Liczba uczestników: 57	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983501?term=tucatinib&draw=2&rank=13	-
Tak	Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (HER2CLIMB) (NCT02614794)	2	Aktywne, nie rekrutuje	2 lub wyżej	28.01.2016 r.	04.08.2019 r.	Szacunkowa data zakończenia: 31.05.2022 r.	Liczba uczestników: 612	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614794?term=tucatinib&draw=2&rank=14	28.09.2020 r.

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer (NCT02025192)	1b	Zakończono	Nie określono	31.12.2013 r.	03.10.2019 r.	16.03.2020	Liczba uczestników: 60	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025192?term=tucatinib&draw=2&rank=19	-
Nie	The CompassHER2 Trials (Comprehensive Use of Pathologic Response Assessment to Optimize Therapy in HER2-Positive Breast Cancer) CompassHER2 Residual Disease (RD), a Double-Blinded, Phase III Randomized Trial of T-DM1 Compared With T-DM1 and Tucatin b (NCT04457596)	3	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	06.01.2020 r.	Szacunkowa data międzyokresowej: Styczeń 2028 r.	Szacunkowa data zakończenia: Maj 2035 r.	Liczba uczestników: 1031	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04457596?term=tucatinib&draw=2&rank=22	-
Nie	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer Patients Whose Disease is Resistant or Refractory to T-DM-1 or T-DXd, and/or Tucatinib-containing Regimens (NCT04829604)	2	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	05.04.2021 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Grudzień 2023 r.	Szacunkowa data zakończenia: Luty 2025 r.	Liczba uczestników: 210	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04829604?term=tucatinib&draw=2&rank=29	-
Nie	Phase I Trial of ZW25 in Patients With Locally Advanced (Unresectable) and/or Metastatic HER2-expressing Cancers (NCT02892123)	1	W trakcie rekrutacji	2 lub wyżej	Wrzesień 2016 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.01.2022 r.	Szacunkowa data zakończenia: 31. 03.2022 r.	Szacowana liczba uczestników: 418	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02892123?term=tucatinib&draw=2&rank=33	-
Nie	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) (NCT01042379)	2	W trakcie rekrutacji	Nie określono	01.03.2010 r.	Szacunkowa data międzyokresowa: Grudzień 2030 r.	Szacunkowa data zakończenia: Grudzień 2031 r.	Szacowana liczba uczestników: 4000	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379?term=tucatinib&draw=2&rank=36	-

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.clinicaltrials.gov/> [dostęp: 13.01.2022].

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Tukysa (tukatynib) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnalezionych zostało 20 badań w tym 1 badanie rejestracyjne (NCT02614794) dotyczące leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego bądź przerzutowego

raka piersi. Dla większości odnalezionych badań, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Rezultaty zostały przedstawione jedynie dla badania rejestracyjnego, jednak prace badawcze nadal trwają.

5.4 Ocena jakości badań

W związku z faktem, iż badania: ARRAY-380-101, ONT-380-004 oraz ONT-380-005 są badaniami fazy 1 i stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tukysa, odstąpiono od wykonania szczegółowej oceny ich jakości.

1.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność głównego badania rejestracyjnego włączonego do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of bias Tool 2.0 dla badań RCT.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania HER2CLIMB.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.0

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako:
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assesment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020.

WNIOSKI:

Przeprowadzono ocenę jakości badania HER2CLIMB z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

5.4.2. Opis komparatora

W ocenianym badaniu rejestracyjnym jako komparator przyjęto placebo podawane w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne (ESMO 2021) oraz przedstawione w głównym badaniu rejestracyjnym kryteria selekcji, w III linii leczenia opcją alternatywną dla ocenianej technologii jest w pierwszej kolejności trastuzumab derukstekan (również oceniany w ramach prac nad wykazem TLI). Należy jednak podkreślić, iż możliwe są także inne schematy postępowania w zależności od wcześniej zastosowanego leczenia gdyż dla III i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania.

W Polsce natomiast, w ramach programu lekowego refundowane jest leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) lub trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną (I lub kolejne linie leczenia).

5.4.4. Opis punktów końcowych

Badanie HER2CLIMB:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia:
 - Jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oceniano na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu narzędzia EQ-5D-5L oraz zasobów systemu opieki zdrowotnej wykorzystywanych w opiece nad badanymi.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia.

- Zastępczych punktów końcowych:
 - Przeżycie wolne od progresji w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu (ang. *progression-free survival*, PFS_{BM});
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
 - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR);
 - Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR).
- Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs).

5.4.5. Ocena innych elementów jakości badania

Liczba pacjentów przyjmujących tukatynib powyżej 12 miesięcy jest ograniczona, wyniki odnoszące się do długoterminowego profilu bezpieczeństwa obarczone są niepewnością.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia głównego badania rejestracyjnego HER2CLIMB zidentyfikowane przez Agencję:

- Badanie II fazy;
- Komparatorem w głównym badaniu rejestracyjnym było placebo podawane w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną;

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Dane dotyczące wyników dla OS są częściowo dojrzałe.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

W związku z faktem, iż badania: ARRAY-380-101, ONT-380-004 oraz ONT-380-005 są badaniami fazy 1 i stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego (HER2CLIMB) produktu leczniczego Tukysa, odstąpiono od wykonania szczegółowej oceny ich jakości.

Zidentyfikowano 1 główne badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Tukysa do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. Było to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie fazy 2 prowadzone w 169 ośrodkach przez okres 3 lat.

Jakość badania oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Głównym ograniczeniem zidentyfikowanym przez Agencję był fakt, iż badanie rejestracyjne ocenianego leku było badaniem II fazy, w którym komparatorem było placebo podawane w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Ponadto liczba pacjentów przyjmujących tukatynib powyżej 12 miesięcy jest ograniczona, wyniki odnoszące się do długoterminowego profilu bezpieczeństwa obarczone są niepewnością.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W związku z faktem, iż badania: ARRAY-380-101, ONT-380-004 oraz ONT-380-005 są badaniami fazy 1, stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tukysa, a ich wyniki potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu głównym (HER2CLIMB), odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne – HER2CLIMB

Analiza skuteczności badania HER2CLIMB koncentrowała się na grupie 612 pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, leczonych tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (grupa Tuc+Cap+Tra) bądź przyjmujących placebo w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (grupa Pbo+Cap+Tra).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS wyznaczony na podstawie niezależnej, zaślepionej oceny centralnej (ang. *blinded independent central review*, BIRC), a drugorzędowymi punktami końcowymi były: PFS w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub z przerzutami do mózgu na początku badania lub ze zmianami w mózgu o niejednoznacznym znaczeniu wykrytymi podczas przesiewowego badania MRI (PFSBM) oraz OS. Natomiast, dodatkowymi punktami końcowymi były: ORR, ocena czasu trwania odpowiedzi (DOR), CBR, PFS wyznaczony na podstawie oceny badacza oraz jakość życia.

Do grupy analiz populacji ITT włączono wszystkich pacjentów, których poddano randomizacji (2:1). W przypadku punktu końcowego dotyczącego PFS – do analizy pierwotnej włączono tylko pierwszych 480 pacjentów poddanych randomizacji w populacji ITT (320 w ramieniu z tukatynibem i 160 w ramieniu kontrolnym). Natomiast, analiza dla punktu końcowego dotyczącego OS została przeprowadzona na wszystkich pacjentach poddanych randomizacji w populacji ITT (410 w ramieniu z tukatynibem i 202 w ramieniu kontrolnym).

W populacji pacjentów ITT-PFS mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres 27–80), około 80% pacjentów było w wieku równym lub niższym niż 65 lat, a około 20% pacjentów było w wieku >65 lat. Natomiast, w populacji pacjentów ITT-OS mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres 22–80), 80% pacjentów było w wieku równym lub niższym niż 65 lat, a 20% pacjentów było w wieku >65 lat. Do badania włączono 5 pacjentów płci męskiej. Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby pacjentów były zrównoważone pomiędzy ramionami badania. ~45% pacjentów miało przerzuty do mózgu na początku badania, a mediana poprzednich linii leczenia wynosiła 4, z czego większość terapii była stosowana w leczeniu przerzutów.

Analiza przeżycia

Częściowo dojrzałe dane dotyczące wyników dla przeżycia całkowitego wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic w wynikach dla mediany OS porównywanych grup (21,9 miesiąca w ramieniu z tukatynibem vs. 17,4 miesiąca w ramieniu kontrolnym) – HR = 0,662 (95%CI: 0,501; 0,875); $p < 0,00480$. Obserwowana różnica w medianach OS wynosząca 4,5 miesiąca jest istotna klinicznie. Mediana czasu obserwacji dla OS wynosiła ~14 miesięcy.

Tabela 14. Wyniki dla OS (populacja ITT-OS)

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Pacjenci, u których wystąpiła śmierć [n (%)]	130 (31,7)	85 (42,1)
Współczynnik ryzyka [HR (95%CI)]	0,622 (0,501; 0,875)	
Wartość P	<0,00480	
Szacowany wskaźnik OS po 12 miesiącach [% (95%CI)]	75,5% (70,4%; 79,9%)	62,4% (54,1%; 69,5%)
Szacowany wskaźnik OS po 24 miesiącach [% (95%CI)]	44,9% (36,6%; 52,8%)	26,6% (15,7%; 38,7%)
Mediana OS [miesiące (95%CI)]	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
25, 75 percentyl	12,2; –	10,2; –
Obserwowany Min, Max*	0,1+; 35,9+	0,1+; 33,9+

*+ oznacza, że obserwowany czas pochodził od uczestników cenzurowanych

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Tukysa, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 77.

Tuc+Cap+Tra
Pbo+Cap+Tra

Rysunek 3. Przeżycie w zależności od ramienia badania (populacja ITT – wszyscy pacjenci poddani randomizacji)

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Tukysa, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 78.

Analiza jakości życia

Dane PRO dotyczące hospitalizacji i wizyt w izbie przyjęć nie wykazują istotnych klinicznie różnic między wynikami w ramionach badania.

Tabela 15. Podsumowanie danych dotyczących wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (populacja objęta analizą bezpieczeństwa)

	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Pbo+Cap+Tra (N=197)
Skumulowana częstość występowania hospitalizacji na rok obserwacji:		
n	404	197
Średnia (odchylenie standardowe)	0,9 (2,7)	1,1 (2,6)
95% CI dla średniej	0,6; 1,1	0,7; 1,4
Mediana	0,0	0,0
Min, Max	0,0; 37,5	0,0; 23,1
Całkowita długość pobytu w szpitalu (w dniach) na rok obserwacji:		
n	94	51
Średnia (odchylenie standardowe)	25,0 (31,4)	32,4 (49,9)
95% CI dla średniej	18,5; 31,4	18,4; 46,5
Mediana	12,3	16,1
Min, Max	1,4; 178,7	0,9; 263,5

	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Pbo+Cap+Tra (N=197)
Łączna liczba hospitalizacji	143	75
Przyczyna wizyty w szpitalu [n (%)]:		
Hospitalizacja z powodu działań niepożądanych	124 (86,7)	64 (85,3)
Hospitalizacja planowana (inna niż z powodu AE)	10 (7,0)	6 (8,0)
Zabieg ambulatoryjny	3 (2,1)	0
Inna	6 (4,2)	5 (6,7)
Liczba wizyt w izbie przyjęć w roku obserwacji:		
n	52	29
Średnia (odchylenie standardowe)	3,1 (2,4)	3,3 (2,6)
95% CI dla średniej	2,4; 3,8	2,3; 4,3
Mediana	2,2	2,7
Min, Max	0,3; 10,0	0,9; 11,6

Lata obserwacji liczono od daty podania pierwszej dawki tukatynibu lub placebo do daty podania ostatniej dawki tukatynibu lub placebo + 37 dni dla każdego uczestnika.

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 85.

Badanie jakości życia zostało wykonane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L w podgrupie populacji ITT (n=330). Różnice w wynikach przedstawionych na wykresie poniżej nie wykazały istotności klinicznej ani statystycznej pomiędzy ramionami badania, co sugeruje, że leczenie tukatynibem nie wykazuje niekorzystnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Tuc+Cap+Tra
(n/N)
Pbo+Cap+Tra
(n/N)

Rysunek 4. Wyniki dla oceny stanu zdrowia wg EQ-5D-5L

n – liczba pacjentów, którzy wypełnili ankietę; N – liczba pacjentów, którzy wypełnili ankietę początkową i nadal biorą udział w badaniu

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 86.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Uzyskane w badaniu dane dla przeżycia wolnego od progresji ocenianego wg BIRC wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic w wynikach dla mediany PFS porównywanych grup (7,8 miesiąca w grupie z tukatynibem vs. 5,6 miesiąca w grupie z placebo) – HR = 0,544 (95%CI: 0,420; 0,705); p<0,00001. Obserwowana różnica w medianach PFS wynosząca 2,2 miesiąca jest istotna klinicznie, biorąc pod uwagę poprzednie linie leczenia oraz fakt, że u ~45% pacjentów rokowanie jest złe z powodu występujących na początku badania przerzutów do mózgu.

Mediana czasu obserwacji dla PFS wynosiła ~10 miesięcy. Dane można uznać za dojrzałe przy 55,6% i 60,6% zdarzeń PFS odpowiednio w ramieniu z tukatynibem i w ramieniu z placebo.

Tabela 16. Wyniki dla PFS ocenianego przez BIRC (populacja ITT-PFS)

	Tuc+Cap+Tra (N=320)	Pbo+Cap+Tra (N=160)
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby lub śmierć [n (%)]	178 (55,6)	97 (60,6)
Współczynnik ryzyka [HR (95%CI)]	0,544 (0,420; 0,705)	
Wartość P	<0,00001	
Szacowany wskaźnik PFS po 6 miesiącach [% (95%CI)]	62,9% (56,9%; 68,4%)	46,3% (37,2%; 54,9%)
Szacowany wskaźnik PFS po 12 miesiącach [% (95%CI)]	33,1% (26,6%; 39,7%)	12,3% (6,0%; 20,9%)
Mediana PFS [miesiące (95%CI)]	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
25, 75 percentyl	4,3; 17,8	3,0; 9,7
Obserwowany Min, Max*	0,0+; 34,6+	0,0+; 24,0+

*+ oznacza, że obserwowany czas pochodził od uczestników cenzurowanych

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 73.

Tuc+Cap+Tr
Pbo+Cap+Tr

Rysunek 5. Wyniki dla PFS ocenianego przez BIRC (populacja ITT-PFS)

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 74.

Wyniki dla PFS ocenianego według BICR w populacji ITT-OS były zgodne z wynikami z analizy pierwotnej (HR=0,535 [95%CI: 0,420; 0,682]), a dodatkowe wyniki dla PFS oceniane według badacza również to potwierdzają.

Tabela 17. Wyniki dla PFS ocenianego przez BIRC (populacja ITT-OS)

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby lub śmierć [n (%)]	198 (48,3)	112 (55,4)
Współczynnik ryzyka [HR (95%CI)]	0,535 (0,420; 0,682)	
Wartość P	<0,00001	
Mediana PFS [miesiące (95%CI)]	8,1 (7,6; 9,6)	5,5 (4,3; 6,9)
25, 75 percentyl	4,4; 17,8	3,1; 9,7
Obserwowany Min, Max*	0,0+; 34,6+	0,0+; 24,0+

*+ oznacza, że obserwowany czas pochodził od uczestników cenzurowanych

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 75.

Analiza pozostałych punktów końcowych

Pośród 198 pacjentów z przerzutami do mózgu na początku badania, którzy byli leczeni tukatynibem, u ponad połowy wystąpiło zdarzenie PFS, co pozwala stwierdzić, iż dane dotyczące PFSBM są wystarczająco dojrzałe.

Dane dla przeżycia wolnego od progresji w populacji ITT-PFSBM wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic w wynikach dla mediany PFSBM (7,6 miesiąca w grupie leczonych tukatynibem vs. 5,4 miesiąca w grupie kontrolnej) – HR = 0,483 (95%CI: 0,339; 0,689); p<0,00001. Obserwowana różnica w medianach PFS wynosząca 2,2 miesiąca jest istotna klinicznie.

Tabela 18. Wyniki dla PFS ocenianego przez BIRC u pacjentów z przerzutami do mózgu (populacja ITT-PFS_{BrainMets})

	Tuc+Cap+Tra (N=198)	Pbo+Cap+Tra (N=93)
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby lub śmierć [n (%)]	106 (53,5)	51 (54,8)
Współczynnik ryzyka [HR (95%CI)]	0,483 (0,339; 0,689)	
Wartość P	<0,00001	
Szacowany wskaźnik PFS po 6 miesiącach [% (95%CI)]	60,4% (52,4%; 67,5%)	33,9% (21,0%; 47,2%)
Szacowany wskaźnik PFS po 12 miesiącach [% (95%CI)]	24,9% (16,5%; 34,3%)	–
Mediana PFS [miesiące (95%CI)]	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
25, 75 percentyl	4,2; 11,8	3,0; 7,5
Obserwowany Min, Max*	0,0+; 34,6+	0,0+; 11,6+

*+ oznacza, że obserwowany czas pochodził od uczestników cenzurowanych

Populację z przerzutami do mózgu definiuje się jako podgrupę uczestników z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub obecnością przerzutów do mózgu lub zmian w mózgu o niejednoznacznym znaczeniu w przesiewowym badaniu MRI.

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 79.

Subjects at Ri

Tuc+Cap+Tr
Pbo+Cap+Tr

Rysunek 6. Wyniki dla PFS ocenianego przez BIRC u pacjentów z przerzutami do mózgu (populacja ITT-PFS_{BrainMets})

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Tukysa, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 80.

Analiza wyników wskaźników obiektywnych odpowiedzi na leczenie wskazuje na występowanie istotnych klinicznie i statystycznie różnic w wynikach dla ORR ocenianych według BIRC (34,6% w ramieniu z tukatynibem vs. 19,3% w ramieniu kontrolnym) – $p = 0,00011$.

Tabela 19. Podsumowanie obiektywnych odpowiedzi na leczenie według oceny BICR (populacja ITT-OS)

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie [n (%)]:		
CR	7 (1,7)	2 (1,0)
PR	135 (32,9)	37 (18,3)
SD	155 (37,8)	100 (49,5)
Nie CR/Nie PD	62 (15,1)	26 (12,9)
PD	27 (6,6)	25 (12,4)
NE	0	3 (1,5)
NA*	22 (5,4)	8 (4,0)
NA**	2 (0,5)	1 (0,5)
Pacjenci z obiektywną odpowiedzią na leczenie potwierdzoną jako CR lub PR [n]	142	39
ORR [% (95%CI)]	34,6% (30,0; 39,5)	19,3% (14,1; 25,4)
Wartość P dla ORR	0,00011	
Pacjenci z korzyścią kliniczną (potwierdzona CR lub PR, lub nie CR/nie PD lub SD ≥ 6 miesięcy) [n]	245	77
CBR [% (95%CI)]	59,8% (54,8; 64,5)	38,1% (31,4; 45,2)

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Wartość P dla CBR	<0,00001	

NE – nie można ocenić

* niedostępne

** nie ma zastosowania

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Tukysa*, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 81–82.

Analiza wyników wskaźników korzyści klinicznych wskazuje na występowanie istotnych statystycznie różnic w wynikach dla CBR ocenianych według BIRC (59,8% w ramieniu z tukatynibem vs. 38,1% w ramieniu kontrolnym) – $p < 0,00001$. Odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby ≥ 6 miesięcy w przypadku HER2-dodatniego, przerzutowego, miejscowo zaawansowanego raka piersi u dwóch trzecich badanej populacji, która przyjmowała wcześniej kilka linii leczenia, jest uważana za istotną klinicznie różnicę. Mediana DoR oceniana przez BIRC wyniosła w ramieniu interwencji 8,3 miesiąca (95% CI: 6,2;9,7) oraz 6,3 miesiąca (95% CI: 5,8;8,9) w ramieniu kontrolnym.

PODSUMOWANIE

Różnica wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego – PFS oceniany wg BIRC – była istotna statystycznie w zakresie HR zarówno w populacji ITT-PFS jak i populacji ITT-OS. Różnica wyników mediany PFS wynosząca 2,2 miesiąca uznawana jest za istotną klinicznie na korzyść ramienia z tukatynibem. Podobne wnioski otrzymano po analizie wyników dla PFS w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu.

Istotność statystyczną odnotowano również dla różnicy wyników przeżycia całkowitego badanych pacjentów. Mediana OS wyniosła 21,9 miesiąca w ramieniu z tukatynibem vs. 17,4 miesiąca w ramieniu kontrolnym. Jednak mediana czasu obserwacji wynosiła około 14 miesięcy, w związku z czym dane przedstawione w badaniu są częściowo niedojrzałe.

Różnice w wynikach dla jakości życia badanych pacjentów nie wykazały istotności klinicznej ani statystycznej pomiędzy ramionami badania, co sugeruje, że leczenie tukatynibem nie wykazuje niekorzystnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Istotnie klinicznie i statystycznie różnice w wynikach odnotowano również dla punktów końcowych dotyczących odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika korzyści klinicznych. W obu przypadkach lepsze wyniki uzyskano w ramieniu z tukatynibem.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Główne badanie rejestracyjne – HER2CLIMB:

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a większość z nich nastąpiła w trakcie leczenia. Najczęściej obserwowanymi AE były (grupa otrzymująca tukatynib vs grupa przyjmująca placebo): biegunka (81,9% vs 53,8%), PPE (64,9% vs 53,3%), nudności (59,7% vs 44,7%), zmęczenie (47,5% vs 44,2%), wymioty (36,9% vs 25,9%), zmniejszony apetyt (25,7% vs 20,8%), zapalenie jamy ustnej (26% vs 14,2%) i ból głowy (23,3% vs 20,3%).

AE stopnia przynajmniej 3 odnotowano u 59,2% pacjentów w ramieniu z tukatynibem oraz 51,3% pacjentów w ramieniu z placebo, a najczęstszymi z nich były (Tuc+Cap+Tra vs Pbo+Cap+Tra): PPE (13,9% vs 9,1%), biegunka (13,1% vs 8,6%) i zmęczenie (5,4% vs 4,1%).

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u około 29% pacjentów w obu ramionach badania. Najczęściej były to: biegunka, wymioty i nudności.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 11,9% w ramieniu z tukatynibem i 10,2% w ramieniu z placebo. Większa liczba pacjentów przerwała stosowanie produktu leczniczego Tukysa bądź placebo w ramieniu przyjmującym tukatynib w porównaniu do ramienia stosującego placebo (5,7% vs 3,6%), podczas gdy odsetek pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie kapecytabiny był zbliżony w obu ramionach badania (10,9% w grupie tukatynibu vs 9,6% w grupie placebo).

8 pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu z tukatynibem (2%) w porównaniu z 6 pacjentami (3%) w ramieniu z placebo.

Informacje z ChPL²²

W trakcie leczenia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia ($\geq 5\%$) były biegunka (13%), zwiększenie aktywności AIAT (6%) i zwiększenie aktywności AspAT (5%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 29% pacjentów leczonych tukatynibem oraz obejmowały biegunkę (4%), wymioty (3%) i nudności (2%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia produktem leczniczym TUKYSA wystąpiły u 6% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (1%) i zwiększenie aktywności AIAT (1%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki produktu leczniczego TUKYSA wystąpiły u 23% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były biegunka (6%), zwiększenie aktywności AIAT (5%) i zwiększenie aktywności AspAT (4%).

Dane przedstawione poniżej uwzględniają ekspozycję na produkt leczniczy Tukysa 431 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali produkt leczniczy Tukysa w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w dwóch badaniach, tj. HER2CLIMB i ONT-380-005. Mediana czasu ekspozycji na produkt leczniczy Tukysa w tych badaniach wynosiła 7,4 miesiące (zakres: <0,1; 43,6).

Tabela 20. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tukatynibem zgodnie z ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania*	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ²
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT lub zwiększenie stężenia bilirubiny ³ , przyrost masy ciała

* bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$); bardzo rzadko ($<1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określana na podstawie dostępnych danych)

²² EMA, ChPL, Tukysa, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 29.12.2021 r.]

¹ Zapalenie jamy ustnej obejmuje ból jamy ustno-gardłowej, owrzodzenie jamy ustnej, ból jamy ustnej, owrzodzenie warg, uczucie pieczenia jamy ustnej, pęcherze na języku, pęcherz na wardze, zaburzenia czucia w jamie ustnej, owrzodzenie języka, owrzodzenie aftowe

² Wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, trądzikowe zapalenie skóry, rumień, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę ropną, wysypkę rumieniową, złuszczenie skóry, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry, rumień dłoni, rumień stóp i toksyczność skórą

³ Zwiększenie stężenia bilirubiny obejmuje również hiperbilirubinemię

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)²³, na dzień 29.12.2021 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Tukysa.

W bazie VigiAccess²⁴ prowadzonej przez WHO, na dzień 29.12.2021 r., odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 1 610 chorych. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia żołądka i jelit (946), w tym m.in.: biegunka (643), nudności (365), wymioty (175);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (904), w tym m. in.: zmęczenie (369), śmierć (171), postęp choroby (106);
- Zaburzenia układu nerwowego (425), w tym m.in.: ból głowy (83), zawroty głowy (66), neuropatia obwodowa (55);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (403), w tym m.in.: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (89), rumień (70), wysypka (64);
- Badania (396), w tym m.in.: wzrost enzymów wątrobowych (60), zmniejszona waga (47), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (38).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)²⁵, na dzień 29.12.2021 r., odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tukysa. Zidentyfikowano 1 234 przypadków działań niepożądanych, w tym 388 ciężkich, a w tym 73 zgony.

W bazie EudraVigilance²⁶, na dzień 29.12.2021 r. odnotowano: 1 780 zgłoszeń u 417 osób.

PODSUMOWANIE:

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a większość z nich związana była z leczeniem. Najczęściej obserwowanymi AE były: biegunka, PPE, nudności, zmęczenie (47,5% vs 44,2%), wymioty, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej i ból głowy.

W trakcie leczenia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia ($\geq 5\%$) były: biegunka, zwiększenie aktywności AIAT i zwiększenie aktywności AspAT.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 29% pacjentów leczonych tukatynibem oraz obejmowały biegunkę, wymioty i nudności.

8 pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu z tukatynibem w porównaniu z 6 pacjentami w ramieniu z placebo.

²³ <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [data dostępu: 29.12.2021 r.]

²⁴ <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 29.12.2021 r.]

²⁵ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [data dostępu: 29.12.2021 r.]

²⁶ <https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html> [data dostępu: 29.12.2021 r.]

Zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tukysa wydają się być możliwe do opanowania i dotyczą głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej z tukatynibem i/lub kapecytabiną.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

W związku z faktem, iż badania: ARRAY-380-101, ONT-380-004 oraz ONT-380-005 są badaniami fazy 1, stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tukysa, a ich wyniki potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu głównym (HER2CLIMB), odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Skuteczność

a. Wpływ na przeżycie

Różnica wyników dla przeżycia całkowitego badanych pacjentów była istotna statystycznie. Mediana OS dla terapii tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną wyniosła 21,9 miesiąca vs. 17,4 miesiąca dla terapii placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną.

b. Wpływ na jakość życia

Różnice w wynikach dla jakości życia badanych pacjentów nie wykazały istotności klinicznej ani statystycznej pomiędzy ramionami badania, co sugeruje, że leczenie tukatynibem nie wykazuje niekorzystnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

c. Przeżycie wolne od progresji choroby

Różnice wyników dla PFS ocenianego wg BIRC były istotne statystycznie.

Różnica wyników mediany PFS wynosząca 2,2 miesiąca uznawana jest za istotną klinicznie na korzyść ramienia z tukatynibem. Podobne wnioski otrzymano po analizie wyników dla PFS w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu.

d. Pozostałe punkty końcowe

Dla punktów końcowych dotyczących odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika korzyści klinicznych odnotowano istotnie klinicznie i statystycznie różnice w wynikach. W obu przypadkach lepsze wyniki uzyskano w ramieniu z tukatynibem.

Bezpieczeństwo

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a większość z nich związana była z leczeniem.

Zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tukysa wydają się być możliwe do opanowania i dotyczą głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej z tukatynibem i/lub kapecytabiną.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

Dodatkowe, zaktualizowane wyniki badania HER2CLIMB w zakresie OS (doniesienie konferencyjne Curigliano 2021)

Zaktualizowane wyniki głównego badania rejestracyjnego wykazały medianę OS wynoszącą 24,7 miesiąca w grupie otrzymującej skojarzenie tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną. Mediana obserwacji wyniosła 29,6 miesiąca.

Zaktualizowany wskaźnik ryzyka dla zdarzeń OS wyniósł 0,73 (95%CI: 0,59; 0,90), $P = 0,004$, w związku z czym stwierdza się istotne statystycznie różnice w wynikach badanych grup.

Dodatkowo, wskaźnik OS po 2 latach obserwacji wyniósł 51% w grupie pacjentów leczonych tukatynibem i 40% w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: "Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną." Dawka zalecana kapecytabiny to 1000 mg/m² powierzchni ciała dwa razy na dobę w dniach 1 – 12 cyklu 21 dniowego; trastuzumab podawany dożylnie obejmuje jednorazową początkową dawkę 8 mg/kg m.c. podawaną w dniu 1 oraz kolejne dawki 6 mg/kg m.c. podawane co 21 dni; w przypadku trastuzumabu podawanego podskórnie stosuje się dawkę 600 mg co 21 dni.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- Wyliczono roczny koszt terapii lekiem Tukysa. Oszacowano również koszt terapii dla wartości oczekiwanej czasu do progresji w horyzoncie dożywnym, wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego.
- Produkt leczniczy Tukysa jest podawany w skojarzeniu. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono koszt leku Tukysa i kosztów leków podawanych w skojarzeniu. Koszt trastuzumabu i kapecytabiny obliczono w oparciu o cenę wyliczoną z danych sprawozdawczych NFZ. Do wyliczeń przyjęto średnią cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1mg) z czerwca 2021 roku. Koszty oszacowano dla dwóch przypadków – trastuzumabu podawanego dożylnie lub podskórnie.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2021, dane o cenie leku Tukysa były dostępne dla czterech krajów europejskich tj. [redacted]. W każdym kraju lek jest refundowany. Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku [redacted], która była najniższa. Dostępna cena była ceną hurtową Wholesale price (in local currency). Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego [redacted] PLN za 1 EUR (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21). Do wyliczonej ceny doliczono marżę hurtową w wysokości 5% oraz 8% VAT.
- Ceny pozyskane z polskich hurtowni farmaceutycznych, w przeliczeniu na cenę hurtową za 1 jednostkę rozliczeniową okazały się wyższe niż cena z rynku holenderskiego (o 13% i 30%).
- Koszty komparatora – trastuzumabu z kapecytabiną – obliczono w oparciu o cenę wyliczoną z danych sprawozdawczych NFZ. Do wyliczeń przyjęto średnią cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1mg) z czerwca 2021 roku. Uwzględniono dwa scenariusze – trastuzumab podawany dożylnie lub podskórnie.

7.2.2. Dane wejściowe

Ze względu na możliwość zastosowania interwencji w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym dożylnie (i.v.) lub podskórnie (s.c.) uwzględniono dwa scenariusze. Oba scenariusze obejmują również komparator (trastuzumab + kapecytabina) z możliwością podania trastuzumabu i.v. lub s.c.

Tabela 21. Dane wejściowe – scenariusz z podaniem trastuzumabu i.v.

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [redacted] [PLN]	[redacted]	Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 21.01.2022 r.
Dawka zalecana tukatyn bu na podanie [mg]	300	ChPL Tukysa
Dawka zalecana kapecytabiny na podanie [mg]	1818	ChPL Tukysa
Zalecana jednorazowa dawka początkowa trastuzumabu i.v.	560	ChPL Tukysa

Założenie	Wartość	Źródło
Zalecana dawka trastuzumabu i.v. - kolejne podania	420	ChPL Tukysa
Cena tukatynibu za mg [PLN]		Baza EURIPID

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 22. Dane wejściowe – scenariusz z podaniem trastuzumabu s.c.

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [PLN]		Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 21.01.2022 r.
Dawka zalecana tukatyn bu na podanie [mg]	300	ChPL Tukysa
Dawka zalecana kapecytabiny na podanie [mg]	1818	ChPL Tukysa
Dawka zalecana trastuzumabu s.c. na podanie [mg]	560	ChPL Tukysa
Cena tukatynibu za mg [PLN]		Baza EURIPID

Źródło: Opracowanie własne

7.2.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną oraz komparatora, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL. Wyniki oszacowań przedstawiono dla scenariusza z podaniem trastuzumabu i.v. oraz trastuzumabu s.c.

Tabela 23. Oszacowanie kosztów terapii – scenariusz z podaniem trastuzumabu i.v.

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Oceniana technologia: tukatynib+trastuzumab i.v.+ kapecytabina						
Tukatynib	300	1	2	365		
Trastuzumab i.v. dawka początkowa	560	1	1	1		
Trastuzumab i.v. kolejne dawki	420	21	1	16,4		
Kapecytabina	1 818	21	28	17,4		
RAZEM:						
Komparator: trastuzumab i.v. + kapecytabina						
Trastuzumab i.v. dawka początkowa	560	1	1	1		
Trastuzumab i.v. kolejne dawki	420	21	1	16,4		
Kapecytabina	1 818	21	28	17,4		
RAZEM:						

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 24. Oszacowanie kosztów terapii – scenariusz z podaniem trastuzumabu s.c.

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Oceniana technologia: tukatynib+trastuzumab s.c.+ kapecytabina						
Tukatynib	300	1	2	365		
Trastuzumab s.c.	600	21	1	17,4		
Kapecytabina	1 818	21	28	17,4		
RAZEM:						

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Komparator: trastuzumab s.c. + kapecytabina						
Trastuzumab s.c.	600	21	1	17,4		
Kapecytabina	1 818	21	28	17,4		
RAZEM:						

Źródło: Opracowanie własne

Poniżej przedstawiono także koszt leczenia ocenianą technologią w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS w horyzoncie dożywotnim.

Wyznaczona wartość oczekiwana PFS w horyzoncie dożywotnim wyniosła 0,89 roku (95% CI: 0,82;0,96).

Tabela 25. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS w horyzoncie dożywotnim) – scenariusz z podaniem trastuzumabu i.v.

Wariant	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wariant pesymistyczny (dolna granica 95% CI)	
Wartość oczekiwana PFS	
Wariant optymistyczny (górna granica 95% CI)	

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 26. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS w horyzoncie dożywotnim) – scenariusz z podaniem trastuzumabu s.c.

Wariant	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wariant pesymistyczny (dolna granica 95% CI)	
Wartość oczekiwana PFS	
Wariant optymistyczny (górna granica 95% CI)	

Źródło: Opracowanie własne

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego HER2CLIMB, przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu badania i horyzontu dożywotniego.
- Przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (kobiety 100%, mężczyźni 0%).
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy w pakiecie IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 25. miesiąc. Szczegóły dotyczące odczytu danych z wykresu oraz wyznaczenia wartości inkrementalnej RMST zostały opisane poniżej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (ocenianą technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Tuksya

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmuje:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu
- w przypadku przeprowadzenia analizy z innymi założeniami dotyczącymi punktów obcięcia niż opisane w metodyce, należy określić i zdefiniować nowy punkt czasowy do którego ma być wyliczony wskaźnik LYG

3. Proces

- analizę przeprowadzono w środowisku R (wersja 4.0.3) przy użyciu programu RStudio (wersja 1.3.959)
- do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*)
- w analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI)
- wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*)
- zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*)
- z analizy wyliczania wartości LYG zostaną wykluczone badania dwuramienne, dla których nie wykazano istotności statystycznej w przeżyciu całkowitym (OS). W tym przypadku zostanie wyliczona wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) rozumianej jako siła efektu interwencji czyli ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu

pakietu *IPDfromKM*²⁷. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie badania (τ = maksymalny wspólny punkt czasowy dla obydwu ramion badania) został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu *survRM2*²⁸.

3.3 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*²⁹. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia zostanie zastosowany rozkład Weibulla.

3.4 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*³⁰. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Założenia do analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN):

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają powyższym założeniom.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.

Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt komparatora był stały).
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.2.1

²⁷ Liu 2020

²⁸ Uno 2020

²⁹ Baio 2020

³⁰ Jackson 2016

7.3.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale 7.3.1, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego HER2CLIMB z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

Poniżej przedstawiono wykres źródłowy, dla którego dokonano odczytu danych.

Tuc+Cap+Tra
Pbo+Cap+Tra

Rysunek 7. Przeżycie w zależności od ramienia badania (populacja ITT – wszyscy pacjenci poddani randomizacji)

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Tukysa, EMA/78409/2021, 10 December 2020, str. 78.

Analiza ekonomiczna

Dane wejściowe stanowiły oszacowane roczne koszty ocenianej interwencji i komparatora, dla których założenia i wyniki zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

7.3.3. Wyniki

Analiza kliniczna

4. Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (*arm 1*) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*)).

- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowaną przy użyciu rozkładu Weibulla funkcją rozkładu dla każdego z horyzontów (roczny, badania, dożywni)

Tabela 27. Wartości RMST (w miesiącach) oraz LYG w horyzoncie badania (tau = 33.95)

	tau = 33.95	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	21,95	20,44	23,46
RMST arm1 [msc]	18,54	16,47	20,62
ΔRMST [msc]	3,41	3,97	2,84
LYG	0,28	0,07	0,50

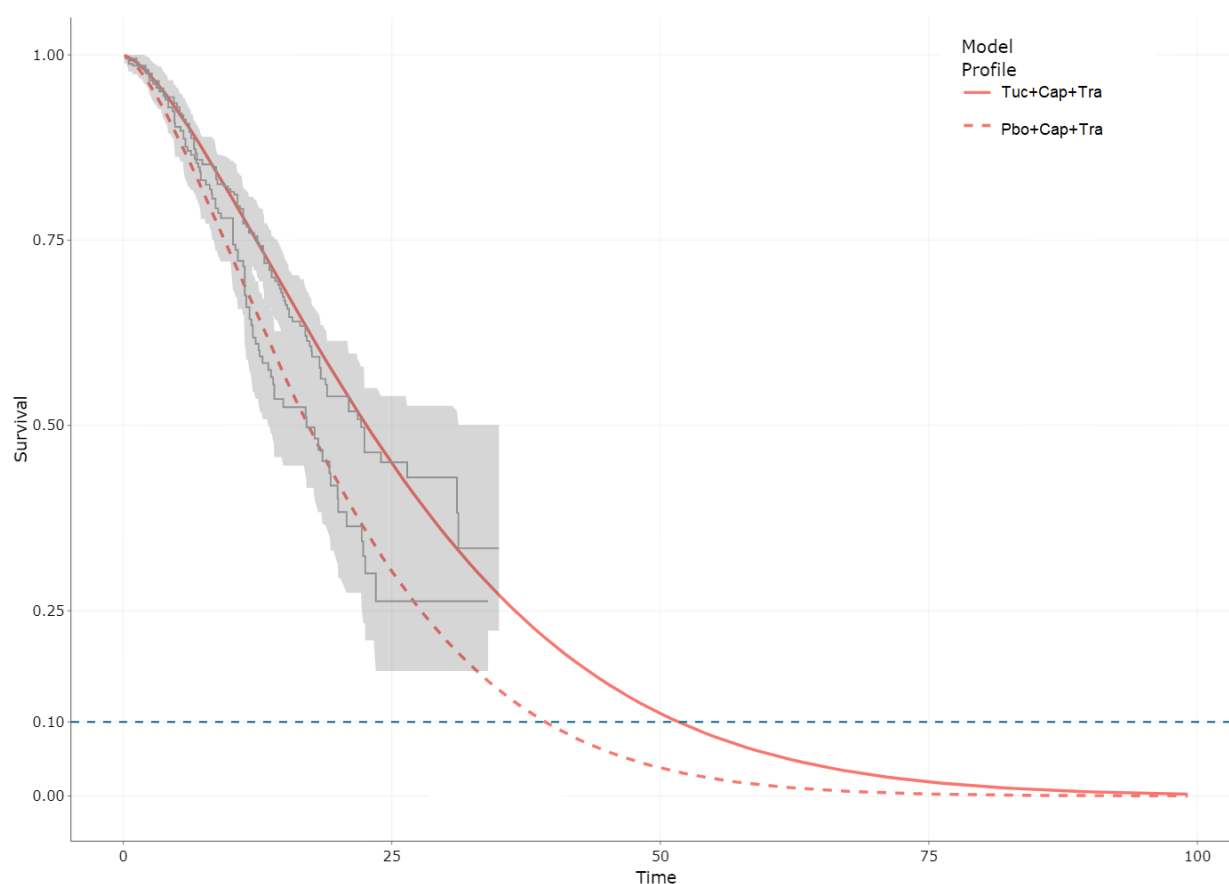
Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

Tabela 28. Wartości RMST (w miesiącach) oraz LYG w horyzoncie dożywni (tau = 52.1)

	tau = 52.1	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	24,99	22,35	27,71
RMST arm1 [msc]	19,72	17,02	22,91
ΔRMST [msc]	5,27	5,33	4,8
LYG	0,44		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Weibulla.



Rysunek 8. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Weibulla

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W Tabeli 29 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Tabela 29. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	29,80	2,08	1,64
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	27,72	28,16
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,44	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	1%	ND

Źródło: Opracowanie własne

W Tabeli 30 oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 30. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Horyzont badania				Horyzont dożywności			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG	Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,70	1,37	0,33	Minimalny (5%CI)	1,86	1,42	0,44
Oczekiwany	1,83	1,55	0,28	Oczekiwany	2,08	1,64	0,44
Maksymalny (95%CI)	1,96	1,72	0,24	Maksymalny (95%CI)	2,31	1,91	0,40
Optymistyczny	1,96	1,37	0,58	Optymistyczny	2,31	1,42	0,89
Pesymistyczny	1,70	1,72	-0,02	Pesymistyczny	1,86	1,91	-0,05
LYG horyzont badania/dożywności				64,7%			

Źródło: Opracowanie własne

PODSUMOWANIE:

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 55 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 29,80 lat. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 28,16 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Tukysą oszacowano na 2,08 (27,72 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 1,64 lat dla komparatora.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 1% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie badania wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,28 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 0,58 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,02 LYG,

natomiast w horyzoncie dożywności:

- w wariancie oczekiwanym: 0,44 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 0,89 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,05 LYG.

Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy niepewności i konsekwencje modelowania wartości, dla których 95% przedziały ufności nachodzą na siebie.

Dla porównania, w odnalezionych analizach HTA z innych krajów, oszacowana inkrementalna korzyść zdrowotna dla ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora trastuzumab+kapecytabina wyniósł: 0,31

QALY (analiza przeprowadzona przez kanadyjskie CADATH) oraz 0,51 QALY (analiza firmy dostarczona do niderlandzkiego Zorginstituut).

Analiza ekonomiczna

Poniżej oszacowano roczne koszty terapii w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii, przy założeniu stałych kosztów leku skojarzonego i komparatora. Uwzględniono scenariusz z podaniem trastuzumabu i.v. lub trastuzumabu s.c. w ramach interwencji i komparatora.

Tabela 31. Oszacowanie kosztów terapii – scenariusz z podaniem trastuzumabu i.v.

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Tukysa)			
Średni			
Maksymalny (+20% ceny Tukysa)			

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 32. Oszacowanie kosztów terapii – scenariusz z podaniem trastuzumabu s.c.

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Tukysa)			
Średni			
Maksymalny (+20% ceny Tukysa)			

Źródło: Opracowanie własne

Poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego.

Tabela 33. Koszt uzyskania spodziewanych efektów zdrowotnych [PLN] – scenariusz z podaniem trastuzumabu i.v.

Horyzont badania				Horyzont dożywotni			
Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny				Minimalny			
Oczekiwany				Oczekiwany			
Maksymalny				Maksymalny			

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 34. Koszt uzyskania spodziewanych efektów zdrowotnych [PLN] – scenariusz z podaniem trastuzumabu s.c.

Horyzont badania				Horyzont dożywotni			
Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny				Minimalny			
Oczekiwany				Oczekiwany			
Maksymalny				Maksymalny			

Źródło: Opracowanie własne

Poniższe tabele przedstawiają oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 166 758 PLN.

Tabela 35. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG] – scenariusz z podaniem trastuzumabu i.v.

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont badania	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 36. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG] – scenariusz z podaniem trastuzumabu s.c.

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont badania	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne

PODSUMOWANIE:

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł w obu scenariuszach z podaniem trastuzumabu i.v. lub s.c. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie badania i [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym, [redacted]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano koszty interwencji uwzględniające +/- 20% ceny podstawowej tukatynibu. W obu scenariuszach ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] PLN/LYG w horyzoncie badania i [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym. W horyzoncie dożywnym współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted] PLN/LYG.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] PLN/LYG w horyzoncie badania dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym. W horyzoncie dożywnym współczynnik ten wyniósł w obu scenariuszach [redacted] PLN/LYG dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego. Ze względu na to, że w obu horyzontach pesymistyczny LYG wyszedł ujemny, odstąpiono od uwzględniania ICER dla tego wariantu.

Analizy farmakoekonomiczne przeprowadzone przez inne agencje [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER

[redacted] W odnalezionych zagranicznych analizach HTA wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku w celu osiągnięcia efektywności kosztowej interwencji – wymagana redukcja ceny w celu osiągnięcia efektywności kosztowej: CADTH: o ok. 94%; Zorginstituut: o co najmniej 65%. HAS wskazuje, iż w porównaniu do trastuzumabu z kapecytabiną, tukatynib nie maksymalizuje korzyści netto (próg akceptowalności Tras+Kap: 240 tys. EUR/QALY [≈1 097 688 PLN/QALY]) i dopiero przy granicy 630 tys. EUR/QALY (≈2 881 431 PLN/QALY) osiąga plateau 70% prawdopodobieństwa opłacalności.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 28.12.2021 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „tukysa”, „tucatinib”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje znajdujące się w tabeli poniżej.

Tabela 37. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021 Kanada https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PCO	<u>Populacja:</u> Dorośli z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy byli wcześniej leczeni trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1 oddzielnie lub w połączeniu. <u>Leczenie:</u>	II linia leczenia: Tuk+Tra+Kap vs. T-DM1 III linia leczenia: Tuk+Tra+Kap vs. Tras+Kap	<u>Analiza firmy:</u> Tuk+Tra+Kap vs. T-DM1 ICUR: 245 096 CAD/QALY (≈778 180 PLN*) Koszty inkrementalne: 42 960 CAD (≈136 398 PLN*), Efekty inkrementalne: 0,18 QALY

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
243%20Tukysa%20-%20CADTH%20Final%20Rec_Final.pdf	Tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (Tuk+Tra+Kap) <u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis), model typu „partitioned survival” <u>Horyzont czasowy:</u> Dożywni (10 lat). <u>Perspektywa analizy:</u> Kanadyjski płatnik publiczny. <u>Źródła danych klinicznych:</u> Badanie rejestracyjne HER2CLIMB i metaanaliza sieciowa. <u>Próg opłacalności:</u> 50 tys. CAD <u>Dyskontowanie:</u> b.d.	Dodatkowo w analizie sponsora: Tuk+Tra+Kap vs. lapatyn b + Kap oraz Tuk+Tra+Kap vs. Kap monoterapia	<u>Reanaliza CADTH:</u> <i>Tuk+Tra+Kap vs. T-DM1 II linia leczenia</i> ICUR: 512 403 CAD/QALY (≈1 626 880 PLN*) Koszty inkrementalne: 59 163 CAD (≈187 843 PLN*) Efekty inkrementalne: 0,12 QALY <i>Tuk+Tra+Kap vs. Tras+Kap III linia leczenia</i> ICUR: 381 429 CAD/QALY (≈1 211 037 PLN/QALY*) Koszty inkrementalne: 119 950 CAD (≈380 841 PLN*) Efekty inkrementalne 0,31 QALY Terapia skojarzona tukatynibem nie jest opłacalna przy wartości progowej 50 000 CAD/QALY (≈158 750 PLN*/QALY) zarówno w drugiej jak i trzeciej linii leczenia. Aby terapia była efektywna kosztowo wymagana byłaby obniżka ceny o 48% w porównaniu z T-DM1 w leczeniu drugiego rzutu oraz o 94% w porównaniu z trastuzumabem z kapecytabiną w leczeniu trzeciego rzutu. Efektywność kosztowa terapii skojarzonej tukatynibem w porównaniu z innymi komparatorami oraz w zależności od obecności przerzutów do mózgu jest nieznana.
Haute Autorité de Santé (HAS) 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/tukysa_06072021avis_economique.pdf	<u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2+, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie terapie anty-HER2. Subpopulacja analizy: pacjenci z przerzutami do mózgu. <u>Leczenie:</u> Tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (Tuk+Tras+Kap) <u>Typ analizy:</u> analiza użyteczności kosztów (fr. analyse coût-utilité) analiza efektywności kosztów (fr. analyse coût-efficacité) <u>Horyzont czasowy:</u> Dożywni (ustalony na 8 lat). <u>Perspektywa analizy:</u> wspólna <u>Stopa dyskontowa:</u> 2,5 % <u>Źródła danych:</u> Ocena złożona przez producenta.	Tuk+Tras+Kap vs. trastuzumab + kapecytabina (Tras+Kap) / lapatynib + kapecytabina (Lap+Kap)/ T-DM1	Krzywe akceptowalności dla wielu opcji: Tras+Kap: 240 tys. EUR/QALY (≈1 097 688 PLN/QALY); T-DM1: 255 tys. EUR/QALY (≈1 166 294 PLN/QALY) <u>Analiza firmy:</u> <i>Tuk+Tras+Kap vs. T-DM1</i> Przy cenie tukatynibu podanej przez producenta: ICUR: 298 148 EUR/QALY (≈1 363 640 PLN/QALY*) <u>Ocena HAS:</u> <i>Tuk+Tras+Kap vs. Tras+Kap</i> Przy obniżeniu ceny Tuk o 10%: ICUR: 240 031 EUR/QALY (≈1 097 830 PLN/QALY*) Przy obniżeniu ceny o 15,5%: ICUR: 230 584 EUR/QALY (≈1 054 622 PLN/QALY) Przy obniżeniu ceny o 50% i 70%: ICUR: 152 483 EUR/QALY (≈697 411 PLN/QALY) i 107 212 EUR/QALY (≈490 356 PLN/QALY) HAS wskazuje, iż ICUR przedstawiony przez producenta w porównaniu do T-DM1 został oszacowany dla stosowania niższych dawek niż wskazane w ChPL produktów leczniczych. Przy dawkowaniu zgodnym z ChPL: ICUR dla porównania z T-DM1 wynosi 381 333 EUR/QALY (≈1 744 103 PLN/QALY). Względna skuteczność Tuk i jego cena w znacznym stopniu wpływają na efektywność-kosztową.

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			Dopiero przy wskaźniku 255 tys. EUR/QALY (granica opłacalności wyznaczona dla T-DM1) oceniana terapia maksymalizuje korzyść netto. Przy granicy 630 tys. EUR/QALY ($\approx 2\,881\,431$ PLN/QALY) tukatynib w skojarzeniu osiąga plateau 70% prawdopodobieństwa opłacalności.
Zorginstituut Nederland 2021 Niderlandy https://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?woord=tukyasa&search-submit=	<u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia anty-HER2. <u>Leczenie:</u> tukatynib w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną <u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów. Model typu „partitioned survival”. <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat <u>Perspektywa analizy:</u> Społeczna <u>Stopa dyskontowa:</u> 4% dla przyszłych kosztów; 1,5% dla przyszłych efektów Próg opłacalności: 80 tys. EUR/QALY <u>Źródła danych:</u> Analiza sponsora.	tukatynib + trastuzumab + kapecytabina (Tuk+Tra+Kap) vs. trastuzumab kapecytabina+ placebo (Tuk+Kap+Pla)	<u>Analiza firmy:</u> ICUR: 208 439 EUR/QALY ($\approx 953\,337$ PLN/QALY) Koszt inkrementalny: 104 966 EUR ($\approx 480\,083$ PLN) Efekt inkrementalny (średnio): 0,51 QALY <u>Ocena Zorginstituut Nederland</u> Cena produktu musi spaść o co najmniej 65%, aby ICUR znajdował się poniżej wartości referencyjnej, która wynosi 80 000 EUR/QALY ($\approx 365\,896$ PLN/QALY*) i jest punktem wyjścia dla najwyższej kategorii obciążenia chorobą.

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 04.01.2022 r. (1 CAD = 3,1750 PLN, 1 EUR = 4,5737 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy.html> [dostęp: 04.01.2022].

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Dodatkowo odnaleziono ocenę wpływu na budżet dokonaną przez niemiecki Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)³¹. Ocena dotyczyła dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia skierowane przeciwko HER2. Porównywano tukatynib w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną do lapatynibu z kapecytabiną oraz lapatynibu z trastuzumabem i.v. Całkowity koszt ocenianej terapii zgodnie z danymi od firmy w pierwszym roku wyniósł: 170 336,71 EUR ($\approx 779\,069$ PLN*) oraz 169 594,64 EUR ($\approx 775\,675$ PLN*) w kolejnych latach. Dla terapii porównawczych całkowite koszty wg danych od firmy kształtowały się następująco: lapatynib + kapecytabina: koszt roczny terapii równy 43 013,38 EUR ($\approx 196\,730$ PLN*); lapatynib + trastuzumab i.v.: koszt roczny terapii w pierwszym roku równy 75 675,65 EUR ($\approx 346\,118$ PLN*) oraz 74 933,58 EUR ($\approx 342\,724$ PLN*) w kolejnych latach.

* zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 04.01.2022 r. (1 EUR = 4,5737)

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Tukysa we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości, przeprowadzono przegląd w bazie Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 30.12.2021 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w Załączniku 11.2.

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje. Do przeglądu systematycznego włączono 2 analizy, ponieważ dotyczyły budżetu i ekonomii. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

³¹ IQWiG 2021

Tabela 38. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Autor, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Dong 2021 https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209(21)00146-4/fulltext	<u>Populacja:</u> Pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami do mózgu – populacja oparta na badaniu HER2CLIMB i wynikach analiz eksploracyjnych do tego badania. Subpopulacja: Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu. <u>Leczenie:</u> tukatyn b + trastuzumab + kapecytabina <u>Komparator:</u> placebo + trastuzumab + kapecytabina <u>Typ analizy:</u> Analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis). Model Markowa (ang. three-state Markov model) z podziałem na trzy stany zdrowia: stan początkowy pacjenta do progresji, stan po progresji choroby, zgon. <u>Perspektywa analizy:</u> Płatnik USA. <u>Stopa dyskontowa:</u> 3% dla kosztów <u>Źródła danych:</u> Wyniki badania HER2CLIMB i analiz eksploracyjnych do tego badania oraz koszty z Czerwonej Księgi (Red Book), opublikowanej literatury, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP).	tukatynib + trastuzumab + kapecytabina vs. placebo + trastuzumab + kapecytabina	Próg gotowości do zapłaty (ang. willingness-to-pay, WTP) wynosił 200 000 USD/QALY (≈809 360 PLN/QALY*). <u>Analiza podstawowa:</u> (dla WTP = 200 000 USD/QALY (809 360 PLN/QALY*)) <i>Pacjenci z przerzutami do mózgu:</i> ICUR: 418 007,01 USD/QALY (≈1 691 591 PLN/QALY*) <i>Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu:</i> ICUR: 324 465,03 USD/QALY (≈1 313 045 PLN/QALY*) <u>Analiza scenariuszy, w których tukatynib był w innych cenach:</u> <i>Pacjenci z przerzutami do mózgu:</i> 50% ceny: ICUR: 268 113,90 USD/QALY (≈1 085 003 PLN/QALY*) 35% ceny: ICUR: 223 145,96 (≈903 027 PLN/QALY*) 20% ceny: ICUR: 178 178,03 USD/QALY (≈721 051 PLN/QALY*) <i>Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu:</i> 50% ceny: ICUR: 220 424,25 USD/QALY (≈ 892 013 PLN/QALY*) 35% ceny: ICUR: 189 212,01 USD/QALY (≈765 703 PLN/QALY*) 20% ceny: ICUR: 157 999,78 USD/QALY (≈639 394 PLN/QALY*)
Wu 2020 https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01336/full	<u>Populacja:</u> Pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami lub nawrotem – populacja oparta na badaniu HER2CLIMB. <u>Leczenie:</u> Tukatynib z kapecytabiną i trastuzumabem. <u>Komparator:</u> Kapecytabina z trastuzumabem. <u>Typ analizy:</u> Analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis)	tukatynib + kapecytabina + trastuzumab vs. kapecytabina + trastuzumab	Próg gotowości do zapłaty (ang. willingness-to-pay, WTP) wynosił 150 000 USD/QALY (≈607 020 PLN/QALY*) w USA i 30 447,09 USD/QALY (≈123 213 PLN/QALY*) w Chinach. <u>Analiza podstawowa:</u> USA ICUR: 699 976,43 USD/QALY (≈2 832 665 PLN/QALY*) Chiny ICUR: 90 585,57 USD/QALY (≈366 582 PLN/QALY*) Podgrupa: pacjenci z przerzutami do mózgu USA ICUR: 404 467,41 USD/QALY (≈1 636 799 PLN/QALY*)

Autor, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	Model procesów decyzyjnych Markowa (ang. Markov decision proces, MDP) z podziałem na trzy stany zdrowia: bez progresji, progresja, zgon. <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat <u>Perspektywa analizy:</u> Płatnik USA i Chin. <u>Stopa dyskontowa:</u> 3% <u>Źródła danych:</u> Wyniki badania HER2CLIMB, koszty z Czerwonej Księgi (Red Book), opublikowanej literatury, West China Hospital of Sichuan University, chińskiego narodowego cennika leków.		Chiny ICUR: 56 403,31 USD/QALY (≈228 253 PLN/QALY*) <u>Analiza wrażliwości:</u> Najbardziej wrażliwym parametrem jest zmiana ceny tukatynibu, w wyniku której ICER waha się od 77 189,02 USD (312 368,53 PLN*) do 105 715,57 USD (427 809,77 PLN*) za QALY w Chinach i 527 420,51 USD (2 134 365,32 PLN*) do 885 926,80 USD (3 585 168,57 PLN*) za QALY w Stanach Zjednoczonych. Kwoty te są również wyższe niż próg WTP określony w modelu. Gdy użyteczności przypisano zarówno do stabilnych, jak i postępujących stanów chorobowych, koszt tukatyn bu z kapecytabiną i trastuzumabem spadł do 87 708,57 USD/QALY (354 939,04 PLN/QALY*) w Chinach i 639 108,91 USD/QALY (2 586 345,94 PLN/QALY*) w USA. Wyniki analizy wrażliwości pokazują, że w USA, gdy próg WTP zostałby dostosowany do 500 000 USD (2 023 400,00 PLN*) lub 800 000 USD (3 237 440,00 PLN*), prawdopodobieństwo, że tukatynib z kapecytabiną i trastuzumabem jest opłacalny w porównaniu z kapecytabiną i trastuzumabem wynosi odpowiednio 0,1% i 80,3%. W przypadku Chin, gdy próg WTP zostałby skorygowany do 80 000 USD/QALY (323 744,00 PLN/QALY*) lub 100 000 USD/QALY (404 680,00 PLN/QALY*), prawdopodobieństwo opłacalności w grupie tukatyn bu z kapecytabiną i trastuzumabem wynosi odpowiednio 21,9% i 74,5%. W USA, gdy próg WTP wynosi 150 000 USD/QALY (607 020,00 PLN/QALY*), a cena jednostkowa tukatynibu wynosi 50% i 10% obecnej ceny, prawdopodobieństwo opłacalności w grupie tukatynibu z kapecytabiną i trastuzumabem wynosi odpowiednio 0% i 17,4%. Przy progu WTP wynoszącym 30 447,09 USD/QALY (123 213,28 PLN/QALY*) w Chinach prawdopodobieństwo opłacalności w grupie tukatynibu z kapecytabiną i trastuzumabem wynosi 0%. Przy takim samym współczynniku dyskontowym kosztu tukatynibu w Chinach jak w USA, prawdopodobieństwa opłacalności w grupie tukatyn bu z kapecytabiną i trastuzumabem wyniosłyby odpowiednio 0% i 4,1%.

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 04.01.2022 r. (1 USD = 4,0468 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursy.html> [dostęp: 04.01.2022].

WNIOSKI:

Wyniki dla analiz ekonomicznych odnalezionych na stronach internetowych agencji i organizacji HTA we wskazaniu zgodnym z ocenianym:

- Wg analiz kanadyjskiej agencji CADTH terapia ocenianą technologią nie jest efektywna kosztowo zarówno w drugiej linii leczenia (porównanie z T-DM1) jak i w III linii leczenia (porównanie do trastuzumabu z kapecytabiną). Aby terapia była opłacalna należałoby obniżyć cenę leku o odpowiednio 48% i 94%.
- Analiza dokonana przez francuski HAS wykazała, że ICUR przedstawiony przez firmę (porównanie do T-DM1) był nieprawidłowy ze względu na uwzględnienie niższych dawek niż wskazane w ChPL. Względna skuteczność i cena leku w znacznym stopniu wpływają na efektywność kosztową. Dopiero przy granicy opłacalności 630 tys. EUR/QALY (≈2 881 431 PLN/QALY) terapia osiąga 70% prawdopodobieństwo opłacalności (granica wyznaczona przez trastuzumab z kapecytabiną wynosi 240 tys. EUR/QALY [≈1 097 688 PLN/QALY]).
- Niderlandzki Zorginstituut Nederland wskazuje, że opłacalność ocenianej terapii w porównaniu do trastuzumabu z kapecytabiną i placebo zostałaby osiągnięta przy obniżce ceny o 65%.

Wyniki dla analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego:

- Wg analizy przedstawionej w publikacji Dong 2021, dotyczącej efektywności kosztowej tukatynibu w skojarzeniu w porównaniu do trastuzumabu z kapecytabiną i placebo w warunkach USA, oceniana terapia nie przekracza progu opłacalności przy obniżce ceny do 20% wartości dla populacji z przerzutami do mózgu oraz do 35% wartości dla subpopulacji z aktywnymi przerzutami do mózgu.
- W analizie Wu 2020, dotyczącej efektywności kosztowej tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w porównaniu do trastuzumabu z kapecytabiną w USA i Chinach, ICUR znacznie przekracza wartość progową, a cena tukatynibu jest najbardziej wrażliwym parametrem wpływającym na efektywność kosztową.

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 04.01.2022 r. (1 EUR = 4,5737; 1 USD = 4,0468 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursy.html> [dostęp: 04.01.2022].

Podsumowując wyniki ocen dokonanych przez zagraniczne agencje HTA oraz wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach, należy stwierdzić, że niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tukysa (tukatynib) we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.12.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „tukysa” oraz „tucatinib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, w tym 2 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację pozytywną warunkowo. W przypadku 2 instytucji odstąpiono od oceny i wydania rekomendacji, natomiast 3 instytucje są w trakcie opracowywania rekomendacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 Wielka Brytania	Tukatynib z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu HER2-dodatniego nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi	W trakcie	Przewidywana data publikacji: 02.03.2022 r. <i>Expected publication date: 02 March 2022.</i>

Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10708	po dwóch lub więcej terapiach anty-HER2		
Healthcare Improvement Scotland (HIS) Scottish Medicines Consortium 2021 Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tucatinib-tukysa-full-smc2398/	W skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia anty-HER2	Pozytywna	W badaniu II fazy dodanie tukatynibu do trastuzumabu z kapecytabiną wiązało się ze statystycznie istotną poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby. Rekomendacja ta ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS) zapewniającego efektywne koszty wyniki, na których oparto decyzję, lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa. Niniejsza rekomendacja uwzględnia opinie ze spotkania dotyczącego zaangażowania pacjenta i lekarza (PACE). <i>In a phase II study the addition of tucatinib to trastuzumab plus capecitabine was associated with a statistically significant improvement in progression-free survival. This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower. This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.</i>
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2021 Walia https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tucatinib-tukysa/	W skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w tym pacjentów z przerzutami do mózgu, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia anty-HER2.	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. <i>Excluded due to NICE appraisal.</i>
The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021 Kanada https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0243%20Tukysa%20-%20CADTH%20Final%20Rec_Final.pdf	Tukatynib jest wskazany w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w tym pacjentów z przerzutami do mózgu, którzy byli wcześniej leczeni trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną, oddzielnie lub w skojarzeniu.	Pozytywna warunkowa	CADTH rekomenduje refundowanie produktu leczniczego Tukysa w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem piersi lub przerzutowym przerzutowym z uwzględnieniem pacjentów z przerzutami do mózgu jeśli spełnione są określone warunki. <i>CADTH recommends that Tukysa should be reimbursed by public drug plans for the treatment of patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer that cannot be removed by surgery or is metastatic, including patients with brain metastases, if certain conditions are met.</i> Produkt Tukysa powinien być refundowany tylko wtedy, gdy został przepisany w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, a jego koszt jest obniżony. <i>Tukysa should only be reimbursed if prescribed in combination with trastuzumab-capecitabine and the cost of Tukysa is reduced.</i> Redukcja ceny o 48% byłaby wymagana do osiągnięcia efektywności kosztowej w porównaniu do T-DM1 w drugiej linii leczenia oraz o 94% w porównaniu do trastuzumabu z kapecytabiną w trzeciej linii leczenia. <i>A price reduction of 48% would be required for tucatinib combination therapy to be able to achieve an ICER of \$50,000 per QALY compared to T-DM1 in the second-line setting. A price reduction of 94% would be required for tucatinib combination therapy to be able to achieve an ICER of \$50,000 per QALY</i>

Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
			<i>compared to trastuzumab with capecitabine in the third-line setting.</i>
Haute Autorité de Santé (HAS) 2021 Francja https://www.has-sante.fr/upload/docs/evalued/CT-19172_TUKYSA_PIC_INS_AvisDef_CT19172.pdf	Tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie anty-HER2.	Pozytywna	Komitet ds. Przejrzystości uważa, że Tukysa (tukatynib) w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną (ASMR III) w porównaniu z skojarzeniem trastuzumabu z kapecytabiną. <i>La Commission de la Transparence considère que Tukysa (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capecitabine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association trastuzumab plus capecitabine utilisée seule.</i> Komitet pozytywnie opiniuje wpisanie leku Tukysa na listę produktów leczniczych refundowanych z ubezpieczenia społecznego oraz na listę produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania szpitalnego we wskazaniu i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. <i>La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.</i> Proponowana stawka zwrotu: 100%. <i>Taux de remboursement proposé : 100 %</i>
Zorginstituut Nederland 2022 Niderlandy https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/01/17/pakketadvies-tucatinib-tukysa-bij-her2-positieve-borstkanker	Tukatynib w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia anty-HER2.	Pozytywna warunkowo	Holenderski Instytut Zdrowia zaleca stosowanie tukatynibu (Tukysa®) w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2 dodatnim, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2. Zalecenie to zostało sformułowane w związku z włączeniem tukatynibu do pakietu drogich leków stosowanych w leczeniu nowotworów. Netherlands Healthcare Institute doszedł do wniosku, że tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w podanym wskazaniu jest zgodne z kryterium prawnym "stan nauki i praktyki". Jest to skuteczna kombinacja leczenia, która zapewnia istotne klinicznie wydłużenie całkowitego przeżycia. Nie jest to jednak leczenie efektywne kosztowo, a ponadto wiąże się ze znacznymi dodatkowymi kosztami dla pakietu ubezpieczeń. Netherlands Healthcare Institute zaleca włączenie tukatynibu w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, pod warunkiem redukcji ceny o co najmniej 65%. <i>Zorginstituut Nederland adviseert u over tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die ten minste 2 voorgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van tucatinib in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Er is sprake van een effectieve behandelingscombinatie die zorgt voor een klinisch relevante winst in de algehele overleving. Het is echter geen kosteneffectieve behandeling en gaat tevens gepaard met aanzienlijke meerkosten voor het verzekerde pakket. Het Zorginstituut adviseert u om tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine op te nemen in het pakket, mits een prijsreductie van minstens 65% wordt behaald. Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.</i>

Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2021 Niemcy https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf	Tucatinib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwa schematy leczenia skierowane przeciwko HER2.	Pozytywna	G-BA stwierdził, że tucatinib w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną ma znaczną, dodatkową korzyść w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą zgodną z wytycznymi medycznymi w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwa schematy leczenia ukierunkowanego na HER2. <i>Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</i>

*Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 04.01.2022 r. (1 CAD = 2,9192 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html> [dostęp: 04.01.2022].

Źródło: opracowanie własne na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

W Szkocji, Francji i Niemczech oceniana technologia otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną. W Kanadzie i Niderlandach wydano rekomendacje warunkowe. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zwiększoną korzyść dla pacjenta ze stosowania ocenianej technologii w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w przeciwieństwie do leczenia samym trastuzumabem i kapecytabiną. W rekomendacjach warunkowych wskazano konieczność obniżenia ceny leku.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Koszty interwencji i komparatora oszacowano w dwóch scenariuszach: z podaniem trastuzumabu i.v. oraz z podaniem trastuzumabu s.c. Koszt interwencji oszacowano na podstawie ceny z bazy EURIPID [redacted]; koszt trastuzumabu i kapecytabiny obliczono w oparciu o cenę wyliczoną z danych sprawozdawczych NFZ. W scenariuszu z podaniem trastuzumabu i.v. roczny koszt interwencji wyniósł ok. [redacted] PLN, natomiast koszt komparatora wyniósł ok. [redacted] PLN. W scenariuszu z podaniem trastuzumabu s.c. roczny koszt interwencji wyniósł ok. [redacted] PLN, koszt komparatora wyniósł [redacted] PLN. Inkrementalne koszty wynoszą ok. [redacted] PLN (dla porównania, dla produktu leczniczego Enhertu, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. [redacted] PLN). Ponadto oszacowano także koszty terapii w oczekiwanym czasie PFS, które wyniosły ok. [redacted] PLN w scenariuszu z podaniem trastuzumabu i.v. oraz ok. [redacted] PLN w scenariuszu z podaniem trastuzumabu s.c.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł – w horyzoncie badania: 0,26 LYG w wariancie oczekiwanym; 0,58 LYG w wariancie optymistycznym, -0,02 LYG w wariancie pesymistycznym; w horyzoncie dożywnym: 0,44 LYG w wariancie oczekiwanym; 0,89 LYG w wariancie optymistycznym oraz -0,05 LYG w wariancie pesymistycznym. Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy niepewności i konsekwencje modelowania wartości, dla których 95% przedziały ufności nachodzą na siebie.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł w obu scenariuszach z podaniem trastuzumabu i.v. lub s.c. ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie badania i [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym, [redacted]. Dla porównania, dla produktu leczniczego Enhertu, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnym wyniósł ok. [redacted] PLN/LYG.

Podsumowując wyniki ocen dokonanych przez zagraniczne agencje HTA oraz wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach, należy stwierdzić, że niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

W Szkocji, Francji i Niemczech oceniana technologia otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną. W Kanadzie i Niderlandach wydano rekomendacje warunkowe. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zwiększoną korzyść dla pacjenta ze stosowania ocenianej technologii w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w przeciwieństwie do leczenia samym trastuzumabem i kapecytabiną. W rekomendacjach warunkowych wskazano konieczność obniżenia ceny leku.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Dane dotyczące wyników dla OS są tylko częściowo dojrzałe.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, w celu dalszego zbadania bezpieczeństwa stosowania tukatynibu w populacji docelowej, podmiot odpowiedzialny przedłoży dane okresowe z dwóch trwających obecnie badań klinicznych – badania SGNTUC-016 (HER2CLIMB-02) oraz badania SGNTUC-017 (MOUNTAINEER).
- Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby; profil bezpieczeństwa może być inny, ponieważ lek jest eliminowany głównie drogą wątrobową.
- Mała liczba mężczyzn w badaniu HER2CLIMB: Biorąc pod uwagę rzadkość występowania schorzenia wśród mężczyzn, liczebność wydaje się być uzasadniona, jednak może stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badania nie były prowadzone w warunkach polskich.
- Populacja badana w badaniu HER2CLIMB była w przeważającej mierze porównywalna z populacją pacjentów europejskich.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe niedoszacowanie populacji objętej leczeniem.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerywana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty.
- Ze względu na wyniki badania jakości życia z badania HER2CLIMB, które wskazują na brak istotnych klinicznie i statystycznie różnic między interwencją i komparatorem oraz brak czasu na wykorzystanie danych dotyczących działań niepożądanych, założono, że $LYG=QALYG$, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów.
- Modelowanie ograniczono do okresu 25 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie i niedojrzałość danych. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.
- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.3.1. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

- 95% przedziały ufności dla wyników OS z badania HER2CLIMB nachodzą na siebie.
- Wyniki analiz są podobne do tych uzyskanych w innych modelach.
- Duża pewność, że terapia jest nieefektywna kosztowo (wyniki analiz AOTMiT i innych agencji).
- Nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków).
- W analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych.
- Nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia przed śmiercią (prawdopodobnie czas leczenia będzie krótszy niż czas przeżycia).
- Nie uwzględniono zmian jakości życia w trakcie terapii, jednak wyniki badania HER2CLIMB wskazują na brak klinicznie i statystycznie istotnych różnic w jakości życia podczas stosowania interwencji i komparatora.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania umożliwiając jednocześnie zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoeconomicznego.

Wymienione niepewności pokrywają się z informacjami przedstawionymi przez Europejską Agencję Leków (EMA)

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym HER2CLIMB, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność: OS – czas od daty rejestracji/randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakość życia: HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjenta przy użyciu narzędzia EQ-5D-5L.
- Inne punkty końcowe:
 - PFS – czas od daty rejestracji/randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (oceniony przez BIRC);
 - ORR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR lub PR na podstawie oceny BIRC;
 - DoR - czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
 - CBR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR, PR lub ponad 6 miesięcy SD w oparciu o ocenę BIRC.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Mediana OS – 21,9 miesiąca dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 14 miesięcy.
- Mediana PFS – 7,8 miesiąca dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 10 miesięcy.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 34,6% leczonych.
- Mediana DoR – 8,3 miesiąca.
- Odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną (CBR) – 59,8% leczonych.

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

ARRAY-380-101	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00650572 [dostęp: 25.01.2022].
Curigliano 2021	Curigliano G. et. al., <i>Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis</i> , Abstracts, Annals of Oncology, 2021 Dec 23;S0923-7534(21)04879-1. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.005.
Borges 2018	Borges V.F. et. al., <i>Tucatinib Combined With Ado-Trastuzumab Emtansine in Advanced ERBB2/HER2-Positive Metastatic Breast Cancer, A Phase 1b Clinical Trial</i> , JAMA Oncol. 2018 Sep; 4(9).
Lin 2020	Lin N.U. et. al., <i>Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial</i> , J Clin Oncol 38:2610-2619. © 2020 by American Society of Clinical Oncology.
Mueller 2021	Mueller V. et. al., <i>Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial)</i> , European Journal of Cancer 153 (2021) 223–233.
Murthy 2020	Murthy R.K. et. al., <i>Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer</i> , N Engl J Med 2020;382:597-609.
Murthy 2018	Murthy R. et. al., <i>Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study</i> , Lancet Oncol 2018 Published Online May 24, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30256-0 .

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2021	All Wales Medicines Strategy Group, <i>tucatinib (Tukysa)</i> , 15.02.2021, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tucatinib-tukysa/ [dostęp: 28.12.2021].
CADTH 2021	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Reimbursement Recommendation Tucatinib (Tukysa)</i> , Canadian Journal of Health Technologies, November 2021, Volume 1, Issue 11.
Dong 2021	Dong L. et. al., <i>Evaluation of Tucatinib in HER2-Positive Breast Cancer Patients With Brain Metastases: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis</i> , Clin Breast Cancer, 2021, https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.06.001 .
ESMO 2021	European Society for Medical Oncology. <i>ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer</i> , 19 October 2021.
G_BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss, <i>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin)</i> , Vom 2. September 2021.
G_BA 2021 Uzasadnienie	Gemeinsamer Bundesausschuss, <i>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL) – Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin)</i> , Vom 2. September 2021.
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, <i>Commission de la Transparence, Avis – tucatinib</i> , Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Avis version définitive, 2 Juin 2021.
HAS 2021 HTA	Haute Autorité de Santé, <i>Evaluer les Technologies de Santé, Avis Economique – Tukysa (tucatinib)</i> , Validé per la CEESP le 20 juillet 2021.
HIS 2021	Healthcare Improvement Scotland Scottish Medicines Consortium, <i>tucatinib (Tukysa)</i> , 2021, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tucatinib-tukysa-full-smc2398/ [dostęp: 28.12.2021].
IQWiG 2021	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <i>Tucatinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung</i> ; Auftrag A21-26. 11.06.2021. (IQWiG-Berichte; Band 1129).
IQWiG 2021 Uzupełnienie	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <i>Tucatinib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-26; Auftrag A21-102</i> . 12.08.2021. (IQWiG-Berichte; Band 1180).
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 1.2022</i> – November 24. 2021.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [ID3828]</i> , In development [GID-TA10708], Expected publication date: 02 March 2022, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10708 [dostęp: 28.12.2021].
PTOK 2018	Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in., <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi</i> . Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OC.P.2018.0027.
Wu 2020	Wu Q. et al., <i>Cost-Effectiveness of Tucatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Metastatic Breast Cancer From the US and Chinese Perspectives</i> , Front. Oncol. 10:1336. doi: 10.3389/fonc.2020.01336.
Zorginstituut Nederland 2022	Zorginstituut Nederland Zorg Geneesmiddelen, <i>Pakketadvies tucatinib (Tukysa®)</i> , Onze referentie 2021049295, Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013).
Zorginstituut Nederland 2021	Zorginstituut Nederland Zorg I, <i>Vergaderstuk Adviescommissie Pakket Tucatinib bij gemetastaseerde HER2+ borstkanker</i> , Onze referentie ACP 99-4, 10 december 2021.

Pozostałe publikacje

AOTMiT 015/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rak piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA</i> , Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Nr 015/2020, Warszawa, 19.02.2021 r.
AOTMiT-OT.4331.40.2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna</i> , Nr: OT.4331.40.2018, Warszawa, 04 stycznia 2019 r.
AOTMiT-WS.4331.2.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna</i> , Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r.
Baio 2020	Baio G (2020). „survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14)
ChPL Tukysa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tukysa. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 Luty 2021.
EPAR Tukysa	European Medicines Agency, <i>CHMP assessment report Tukysa</i> , EMA/78409/2021, 10 December 2020.
Endo 2018	Endo Y. et. al., <i>T-DM1-resistant cells gain high invasive activity via EGFR and integrin cooperated pathways</i> , <i>mAbs</i> 2018, 10:7, 1003-1017.
EudraVigilance 2021	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, Baza danych EudraVigilance, https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html [dostęp: 29.12.2021].
FDA 2021	U.S. Food & Drug Administration, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard [dostęp: 29.12.2021].
GBD 2019	Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 06.12.2021].
Jackson 2016	Christopher Jackson (2016). flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. <i>Journal of Statistical Software</i> , 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08
Liu 2020	Na Liu and J.Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM
NBP 2022	Narodowy Bank Polski, Kursy walut, https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursy.html [dostęp: 04.01.2022].
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 100).
Opinia AOTMiT 15_2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg, we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , Warszawa, 2017 r.
Opinia AOTMiT 130_2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 130/2020 z dnia 12 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , Warszawa, 2020 r.
ORP 390_2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9)</i> , Warszawa, 2017 r.
ORP 265_2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2020 z dnia 12 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4)</i> , Warszawa, 2020 r.
Rek Prezesa AOTMiT 3_2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”</i> , Warszawa, 2019 r.
SRP 4_2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtansinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”</i> , Warszawa, 2019 r.
Uno 2020	Hajime Uno, Lu Tian, Miki Horiguchi, Angel Cronin, Chakib Battoui and James Bell (2020). survRM2: Comparing Restricted Mean Survival Time. R package version 1.0-3. https://CRAN.R-project.org/package=survRM2
URPL 2021	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty Bezpieczeństwa, http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa [dostęp: 29.12.2021].
Wang 2018	Wang L. et. al., <i>STAT3 activation confers trastuzumab-emtansine (T-DM1) resistance in HER2-positive breast cancer</i> , <i>Cancer Science</i> 2018;109:3305–3315.

WHO 2021	World Health Organization, VigiAccess, http://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 29.12.2021].
Wojciechowska 2018	Wojciechowska U., Didkowska J. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku</i> , Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/publikacje/ [dostęp: 06.12.2021].
NCT04539938	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938?term=enherthu&draw=2&rank=3 [dostęp: 13.01.2022].
NCT04512261	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04512261?term=Tukysa&draw=2&rank=4 [dostęp: 13.01.2022].
NCT04579380	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579380?term=Tukysa&draw=2&rank=5 [dostęp: 13.01.2022].
NCT04721977	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04721977?term=Tukysa&draw=2&rank=6 [dostęp: 13.01.2022].
NCT04789096	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04789096?term=Tukysa&draw=2&rank=8 [dostęp: 13.01.2022].
NCT05132582	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05132582?term=Tukysa&draw=2&rank=9 [dostęp: 13.01.2022].
NCT05091528	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05091528?term=Tukysa&draw=2&rank=10 [dostęp: 13.01.2022].
NCT04896320	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04896320?term=tucatinib&draw=3&rank=1 [dostęp: 13.01.2022].
NCT03054363	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03054363?term=tucatinib&draw=3&rank=2 [dostęp: 13.01.2022].
NCT03501979	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03501979?term=tucatinib&draw=3&rank=5 [dostęp: 13.01.2022].
NCT04579380	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579380?term=tucatinib&draw=3&rank=6 [dostęp: 13.01.2022].
NCT03975647	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03975647?term=tucatinib&draw=2&rank=9 [dostęp: 13.01.2022].
NCT05041842	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041842?term=tucatinib&draw=2&rank=12 [dostęp: 13.01.2022].
NCT01983501	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983501?term=tucatinib&draw=2&rank=13 [dostęp: 13.01.2022].
NCT02614794	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614794?term=tucatinib&draw=2&rank=14 [dostęp: 13.01.2022].
NCT02025192	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025192?term=tucatinib&draw=2&rank=19 [dostęp: 13.01.2022].
NCT04457596	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04457596?term=tucatinib&draw=2&rank=22 [dostęp: 13.01.2022].
NCT04829604	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04829604?term=tucatinib&draw=2&rank=29 [dostęp: 13.01.2022].
NCT02892123	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02892123?term=tucatinib&draw=2&rank=33 [dostęp: 13.01.2022].
NCT01042379	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379?term=tucatinib&draw=2&rank=36 [dostęp: 13.01.2022].
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrogPrograms [dostęp: 28.01.2022]

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR dla leku Tukysa

Disease or condition

The claimed indication for tucatinib is as follows: Tukysa is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for the treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2- positive breast cancer, including patients with brain metastases, who have received at least 2 prior anti-HER2 treatment regimens.

Hence, patients from the targeted patient population have had at least two prior anti-HER2 treatment containing regimens for locally advanced or metastatic HER2+ breast cancer in the (neo) adjuvant or metastatic setting. Moreover, the inclusion criteria specified that patients should have had received previous treatment with trastuzumab, pertuzumab, and T-DM1, which is standard of care both in the (neo-) adjuvant and the metastatic setting of HER2+ breast cancer.

Epidemiology

Breast cancer is the most common form of cancer in women worldwide (Ferlay 2018), with approximately 2 million patients diagnosed with breast cancer in 2018 and more than 600,000 deaths. Approximately 1% of breast cancer cases occur in men (Siegel 2019). Historically, HER2+ breast cancer tends to be more aggressive and more likely to recur than HER2-negative breast cancer (American Cancer Society 2018; Loibl 2017; Slamon 1987). HER2+ breast cancer also disproportionately affects younger patients, where the proportion of HER2 positivity is higher compared to older patients (Murphy 2019). Despite advances, locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer remains an incurable disease, as patients do not have a standard of care option after disease progression on TDM1, and the prognosis of these patients remains poor. Moreover, no systemic agents are specifically approved for treatment of the patients with HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases, who have an even poorer prognosis.

Biologic features

Between 15% and 30% of breast cancers overexpress the HER2 receptor and are classified as HER2+ breast cancer (Cronin 2010; Loibl 2017; Owens 2004; Slamon 1987; Wolff 2014). HER2 is a member of the HER family of receptor tyrosine kinases that also includes epidermal growth factor receptor (EGFR or HER1), HER3, and HER4. HER2 is a transmembrane tyrosine kinase receptor that mediates cell growth, differentiation, and survival. In cancer cells, HER2 protein levels can be increased 10 to 100-fold above levels found in normal cells (Kraus 1987; Sliwkowski 1999).

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Once HER2+ breast cancer has metastasised, the estimated 5-year overall survival (OS) rate ranges from 15% to 26% (American Cancer Society 2018; National Cancer Institute 2018; National Cancer Institute (NCI)). The introduction of HER2-targeted therapy based on inhibition of HER2 using either antibodies (trastuzumab and pertuzumab), antibody-drug conjugates (ado trastuzumab emtansine [TDM1]), or small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs; lapatinib and neratinib) has led to significant and ongoing improvements in disease-free survival (DFS), progression free survival (PFS), and OS in both the adjuvant and metastatic settings (Baselga 2012; Geyer 2006; Slamon 2001; Verma 2012).

Management

First-line treatment for most patients with HER2+ metastatic breast cancer is a combination of trastuzumab plus pertuzumab and chemotherapy. However, within 2 years, the majority of patients treated with this combination will progress (Baselga 2012; Swain 2013). After progression on trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy, standard of care treatment for patients with HER2+ metastatic breast cancer is T-DM1. Although T-DM1 is often given as a second line of metastatic treatment, when patients receive a pertuzumab-based regimen in the neoadjuvant or adjuvant setting and relapse quickly, T-DM1 may also be given as a first-line metastatic agent (Cardoso 2018; Giordano 2018).

Unmet medical need

Treatment of patients after progression on T-DM1 remains a clinical challenge, and the prognosis of these patients remains poor. There is no single established standard of care (Dieras 2017; Verma 2012) and no approved therapies have demonstrated clinically meaningful improvements in PFS or OS (Blackwell 2012; Geyer 2006; Verma 2012). Preferred regimens based on American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for these

patients include continuation of HER2 targeted therapy with trastuzumab or lapatinib in combination with cytotoxic chemotherapy, such as capecitabine (Cardoso 2018; Giordano 2018; Gradishar 2016). However, the efficacy of these regimens in this setting remains modest, with reported median PFS of 3.3 to 4.9 months (Krop 2014; Rugo 2019) and median OS of 15.8 to 17.2 months (Krop 2017; Rugo 2019). There remains significant unmet medical need for HER2+ metastatic breast cancer patients who have progressed despite receiving current standard of care, including 3 prior anti-HER2 agents, and better treatment options for these patients are urgently needed to improve efficacy and tolerability.

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	4
#2	(((((cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 409 812
#1	((tukysa) OR (tucatinib)) AND (english[Filter])	79

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 41. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tukysa w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	27
#2	(Tukysa[Title/Abstract]) OR (tucatinib[Title/Abstract])	133
#1	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 391 315

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tukysa w bazie Embase

Search number	Query	Results
#14	limit 13 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	36
#13	9 AND 12	85
#12	10 OR 11	169
#11	tucatin b.ab.ti.	168
#10	Tukysa.ab.ti.	2
#9	limit 8 to "humans only (removes records about animals)"	1542570
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	1721567
#7	"trial".ti.	331188
#6	"randomly".ab.ti.	481340
#5	exp "clinical trial (topic)"/	378368
#4	"placebo".ab.ti.	314309
#3	"randomized".ab.ti.	836961
#2	"controlled clinical trial".pt.	0
#1	"randomized controlled trial".pt.	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

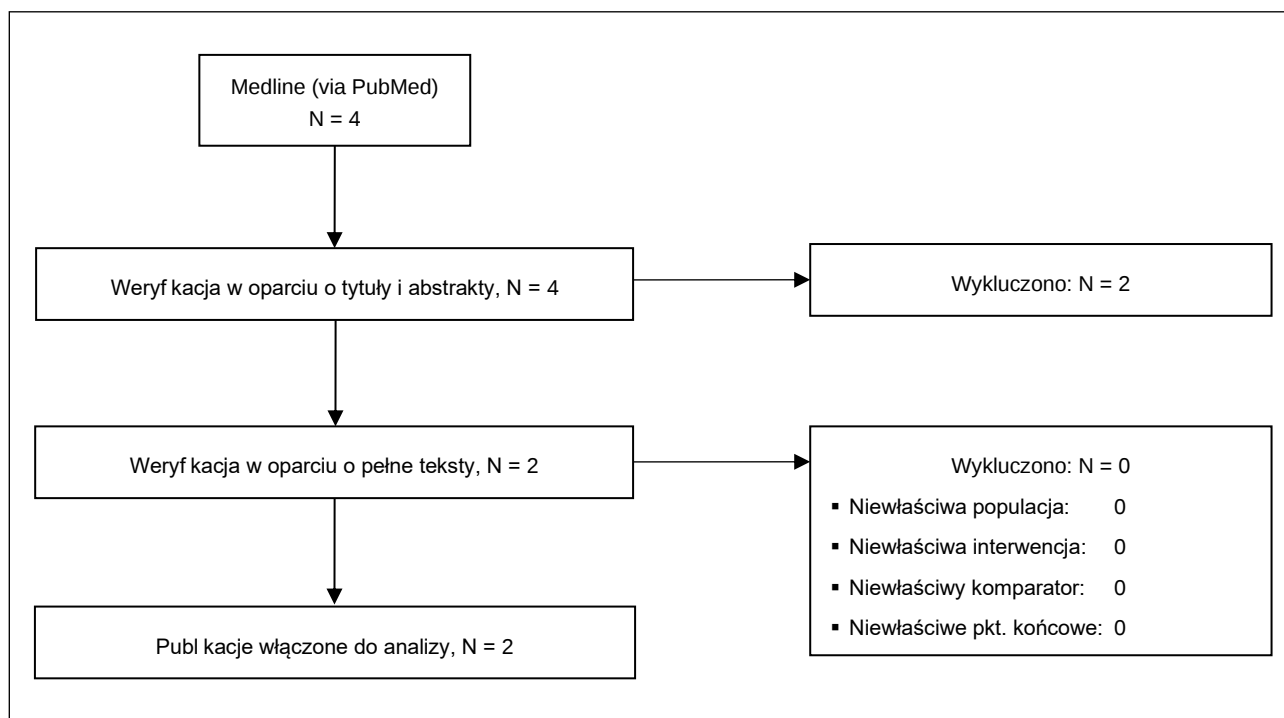
Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tukysa w bazie Cochrane Library

Search number	Query	Results
#15	#11 AND #14	47
#14	#12 OR #13	53
#13	(tucatin b):ti,ab,kw	53
#12	(Tukysa):ti,ab,kw	0
#11	#8 NOT #9 NOT #10	775598
#10	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	632199
#9	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	632257
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1406458
#7	("trial"):ti	379397
#6	("randomly"):ti,ab,kw	1062697
#5	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees	48582
#4	("placebo"):ti,ab,kw	339095
#3	("randomized"):ti,ab,kw	1130747

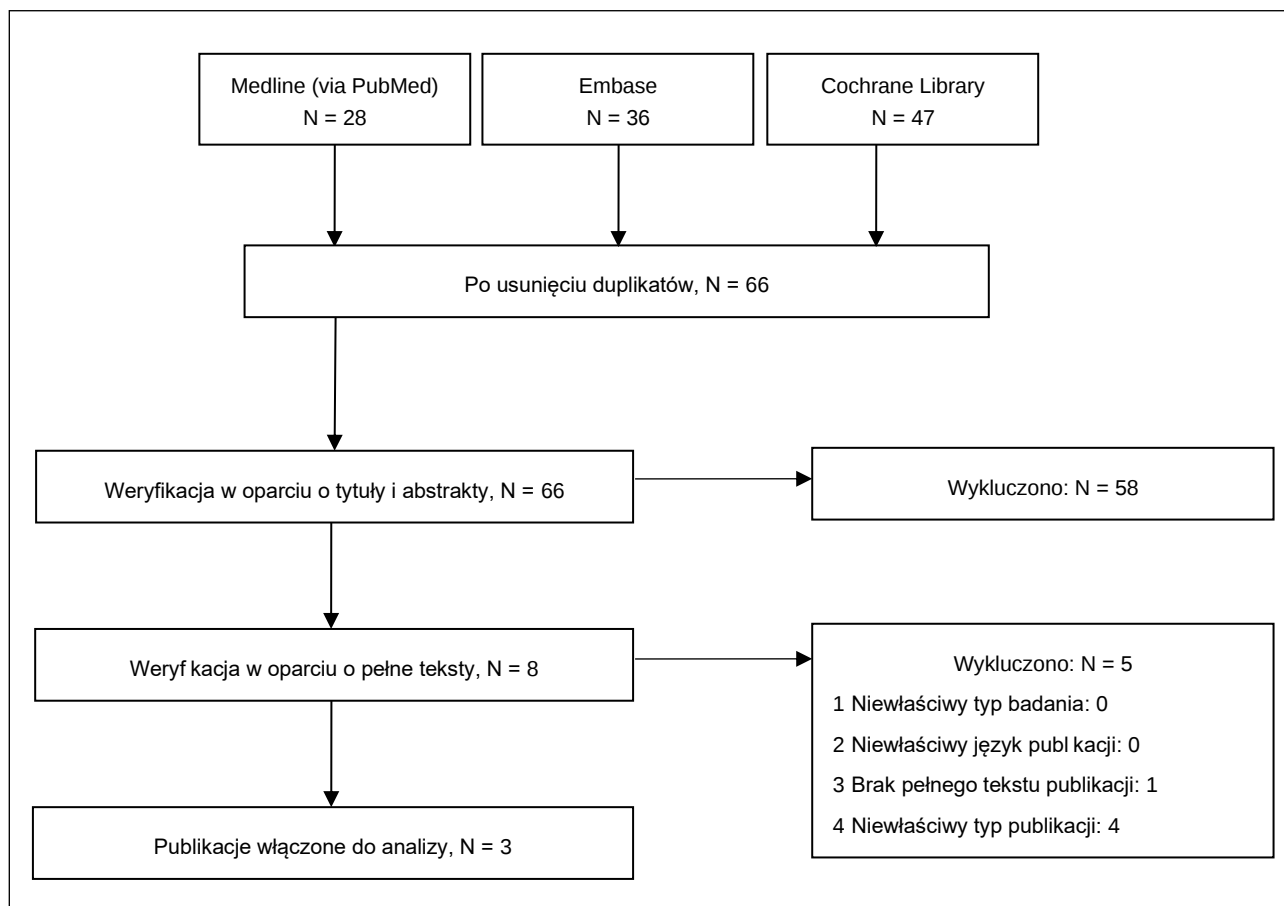
Search number	Query	Results
#2	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	91336
#1	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw	535874

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 9. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych



Rysunek 10. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Tukysa