



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Enhertu

100 mg powder for concentrate for solution for infusion x 1 vial

INN Trastuzumab deruxtecan

Терапевтично показание	Enhertu като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен рак на гърдата, положителен за хормонален рецептор (HR), с ниска експресия на HER2 или със свръхниска експресия на HER2, които са получили най-малко една ендокринна терапия при наличието на метастази и които не се считат подходящи за ендокринна терапия като следваща линия на лечение
Начало - край на процедурата	24.06.2025 г. - 05.12.2025 г.
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Enhertu**

Здравен проблем

Ракът на гърдата е биологично хетерогенно заболяване, което традиционно се класифицира въз основа на статуса на HR и HER2 рецептора, като туморите се категоризират като HR+/- и HER2+/- . Състоянието на HR се определя от наличието на естрогенни и/или прогестеронови рецептори, които подпомагат туморната пролиферация; липсата на двата рецептора означава HR- рак.

Ракът на гърдата е най-разпространеният тип рак и водеща причина за смъртност от рак при жените. През 2022 г. са докладвани приблизително 2,3 млн нови случая на рак на гърдата в световен мащаб. 5-годишната преживяемост в ранен стадий е висока (96%), но намалява значително до средно 38% за метастатичен рак на гърдата (mBC). При пациенти с mBC експресията на HER2 оказва значимо влияние върху OS и PFS. HR+ предсказва по-добра преживяемост във всички подгрупи спрямо HR-.

Сред традиционно дефинираните подтипове рак на гърдата, HR+/ HER2- е най-честият (70%) с коригирана за възрастта честота от 90,0 нови случая на 100 000 жени, според данни за случаите от 2017-2021 г., като значителна част се състои от пациенти с HER2 ниска (60%) и свръхниска (24%) експресия. Този процент е > 6 пъти по-висок от дела на HR-/ HER2- рак на гърдата (13,6 %) и дела на HR+/ HER2+ рак на гърдата (12,4 %) и > 17 пъти по-висок от дела на HR-/ HER2+ рак на гърдата (5,1 %). Сред пациентите с традиционно дефиниран HER2- рак на гърдата, 80,8% имат HR+ заболяване. Честотата на рак на гърдата с ниска експресия на HER2 е приблизително 60-65% от традиционно дефинираната HER2- популация пациенти. В рамките на традиционно дефинираната HR+/ HER2- популация, значителна част от туморите показват ниска експресия на HER2.

Доказателствата за рисковите фактори за рак на гърдата с ниски нива на експресия на HER2 са ограничени, но потенциалните допринасящи фактори включват: взаимодействието между ER и HER2, влиянието на ET и активирането на NF-kB пътя чрез химиотерапия и лъчетерапия. Няколко фактора увеличават риска от развитие на рак на гърдата, като най-важният е полът (жените се диагностицират 100 пъти по-често от мъжете) и възрастта. Фамилната анамнеза и репродуктивните фактори също са рискови фактори.

Прогнозата при mBC варира значително въз основа на няколко фактора, включително: времето и мястото на метастазите, възрастта при поставяне на диагнозата, стадий на заболяването, наличие на циркулиращи туморни клетки (CTCs), молекулярни характеристики и наличието на специфични прогностични биомаркери. Местоположението на метастазите е друг валидиран прогностичен фактор, като се наблюдава по-дълга OS, когато костта е първото и единствено място на метастази, в сравнение с висцералните метастази. Метастатичното разпространение може да включва висцерална (черен дроб, бял



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



дроб, коремна кухина, плеврално пространство, мозък) или невисцерална тъкан (кости, кожа, лимфни възли). Метастазите в костите са най-често срещаните при всички подтипове рак на гърдата. Висцералните метастази присъстват при 77,6% от пациентите, като черният дроб е най-често срещаното място. При пациенти с mBC с ниска експресия на HER2 черният дроб и мозъкът са най-честите висцерални метастатични места, представляващи съответно 14% и 11% от случаите. Кожните метастази при mBC са най-често срещаното кожно метастатично злокачествено заболяване при жени, представляващо 30% от всички случаи. Мозъчните метастази са особено неблагоприятни, със средна преживяемост от само 3 месеца. По-младата възраст при диагностицирането на рак на гърдата е свързана с по-агресивно протичане на заболяването. HER2+ исторически се е считало за неблагоприятен прогностичен фактор, но таргетните лечения са подобрили резултатите.

Пациентите, диагностицирани с mBC, изпитват голямо бреме на заболяването физически, умствено, емоционално и по отношение на способността да изпълняват ежедневни си задачи. Това влияе отрицателно върху трудовия статус и физическото и емоционалното благополучие на хората, които се грижат за тях. Пациентите с рак на гърдата с ниска и свръхниска експресия на HER2 са и с ограничени възможности за лечение след прогресия на ЕТ. Химиотерапията при HR+/ HER2- mBC се свързва с по-тежки нежелани събития и влошено психическо и физическо здраве, което води до значителен спад в HRQoL на пациентите, както и до по-голямо икономическо въздействие, поради увеличеното използване на здравни грижи. Освен това, пациентите с mBC са изправени пред по-висок риск от тревожност и депресия, в сравнение с по-ранните стадии на рак на гърдата.

Разходите за здравеопазване за лечение и управление на рак на гърдата са значителни и нарастват с напредването на болестта в метастатични стадии, предвид необходимостта от по-интензивни интервенции.

mBC остава неизлечимо заболяване. Въпреки напредъка в скрининга и терапиите, 5-годишната преживяемост за стадий IV остава ниска - около 22%, спрямо 72% за стадий III и 90% за стадий II. Пациентите с ниска и свръхниска експресия на HER2 изпитват особено голямо терапевтично бреме, тъй като възможностите за таргетно лечение са ограничени след изчерпване на ЕТ. Настоящите химиотерапевтични режими често не отговарят на техните нужди, като медианата на PFS е едва 6-7 месеца, а HRQoL остава ниско. Честите метастази във висцерални органи и кости допълнително влошават QoL, увеличават болката и психоемоционалното натоварване. Необходимостта от нови таргетни терапии за HER2-ниска и свръхниска популация е спешна, тъй като целта е не само удължаване на преживяемостта, но и ефективно поддържане или подобряване на HRQoL при пациенти с mBC. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) адресира тази критична непосредствена нужда - приложен при пациенти с HER2 с ниско и свръхниско ниво на експресия, осигурява необходимата алтернатива на химиотерапията.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на T-DXd са анализирани в проучването DESTINY-Breast06 (NCT04494425) (фаза III, рандомизирано, многоцентрово, отворено) за T-DXd спрямо химиотерапия по избор на изследователя (ICC) при пациенти с mBC, който е HR+ с ниска експресия на HER2, чието заболяване е прогресирало при ET. Резултати: Медианата на продължителността на лечението е 11,02 месеца в рамото на T-DXd и 5,62 в рамото на ICC, със средно проследяване съответно от 15,3 и 7,2 месеца. T-DXd демонстрира статистически и клинично значимо подобрене на PFS, оценено чрез BICR, в сравнение с ICC при пациенти с ниска експресия на HER2 (HR = 0,62). Медианата на PFS е 13,2 месеца при пациенти, лекувани с T-DXd, и 8,1 месеца при пациенти, лекувани с ICC. ORR въз основа на BICR е значително по-висок за пациентите в рамото на T-DXd, в сравнение с рамото на ICC (60,4% срещу 37,9%). ORR въз основа на BICR е значително по-висок в рамото на T-DXd, в сравнение с рамото на ICC (съответно 61,5% срещу 36,7%). Потвърденият ORR от BICR е 57,3% за T-DXd и 31,2% за рамото на ICC. CR е наблюдаван при 14 пациенти (3,2%) в рамото на T-DXd и 0 пациенти в рамото на химиотерапията, докато честотата на PR е 58,3% (254 пациенти) в T-DXd срещу 36,7% (158 пациенти) в рамото на химиотерапия. Медианата на PFS2 в рамото с T-DXd е 20,0 месеца, в сравнение с 14,5 месеца в рамото с химиотерапия, статистически и клинично значима разлика от 5,5 месеца. Процентът на пациентите, които са получили последваща терапия след прекратяване на проучваната терапия, е по-нисък в рамото на T-DXd (65,5%), в сравнение с рамото на ICC (76,6%). Медианата на DoR от началото на отговора въз основа на BICR е по-дълга за пациентите в рамото на T-DXd (13,6 месеца), отколкото в рамото на ICC (7,3 месеца). От началото на отговора (на базата на BICR) процентът на пациентите, останали с отговор след 12 месеца, е 52,9% в рамото на T-DXd срещу 33,1% в рамото на ICC. Въз основа на потвърдени отговори чрез оценка на BICR, процентът на пациентите, останали с отговор след 12 месеца, е 55,4% в групата с T-DXd срещу 36,4% в групата с химиотерапия. Медианата на DoR по BICR е 13,7 месеца в рамото на T-DXd, което е значително по-дълго от 7,3 месеца, наблюдавани в рамото на ICC. Медианата на TFST в рамото на T-DXd е 12,4 месеца, в сравнение със 7,7 месеца в рамото на ICC. Медианата на TFST в ИТТ популацията е 12,5 месеца в T-DXd рамото, което е значително по-дълго от 7,6 месеца, установено в ICC рамото (HR = 0,54), и съответства на установената в популацията с ниска експресия на HER2. Медианата на TSST в ИТТ популацията е 21,4 месеца в T-DXd рамото, което е значително по-дълго от 14,9 месеца, установено в ICC рамото (HR = 0,60), и съответства на това в популацията с ниска експресия на HER2. T-DXd намалява риска от прогресия или смърт с 22%, в сравнение с ICC (HR = 0,78). С OS на 12-ия месец от 84,0% T-DXd намалява риска от смърт с 25%, в сравнение с ICC (78,7%). Трябва да се отбележи, че в рамото на ICC не са установени пациенти с CR, докато в рамото с T-DXd са наблюдавани 4 такива, а



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



потвърденият ORR е 2 пъти по-висок в рамото T-DXd, в сравнение с рамото ICC. Наблюдаваните тенденции, особено по отношение на значимите ефекти на T-DXd в ИТТ и числено благоприятните разлики в подгрупата със свръхниска експресия на HER2, предполагат, че лечението все още може да бъде ефективно при тази популация.

Времето до влошаване е анализирано за EORTC QLQ-C30. GHS/ QoL показва сравними средни времена до влошаване между двете рамена на лечение (10,3 месеца за T-DXd спрямо 9,9 месеца за ICC). T-DXd демонстрира по-дълги средни времена до влошаване на физическото функциониране (18,0 месеца спрямо 9,9 месеца), ролевото функциониране (9,8 месеца спрямо 4,3 месеца) и болка (21,4 месеца спрямо 6,1 месеца), в сравнение с рамото на ICC. T-DXd намалява риска от клинично значимо влошаване на физическото функциониране с 25% (HR = 0,75), ролевото функциониране с 27% (HR = 0,73) и болката с 51% (HR = 0,49), но не и в GHS/ QoL (HR = 0,96), в сравнение с рамото на ICC. T-DXd повишава риска от клинично значимо влошаване на гадене/ повръщане, загуба на апетит и запек, в сравнение с ICC.

Данни за безопасност

Най-често съобщаваните ($\geq 10\%$ от пациентите) нежелани събития, свързани с терапията, са: гадене, алоpecia, анемия, повръщане, умора, диария, намален апетит и др.

Естеството и честотата на свързаните с лечението нежелани реакции, докладвани в рамото на T-DXd, са в съответствие с установения профил на безопасност на T-DXd.

Нежеланите реакции от особен интерес са интерстициална белодробна болест/ пневмонит и дисфункция на лявата камера.

Нито един пациент не е развил сърдечна недостатъчност в рамото на T-DXd.

Данни за сравнителни алтернативи

Основни сравнителни алтернативи в настоящия анализ са: монотерапия с capecitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel, sacituzumab govitecan или други химиотерапевтични режими.

Фармакоикономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Публикувани са 2 положителни оценки от NICE (Великобритания) и TLV (Швеция).

Приложен анализ

Проведени са фармакоикономически анализи от типа разход-ползност (CUA) и разход-ефективност (CEA) за оценка на разходната ефективност на здравната технология trastuzumab deruxtecan (T-DXd) за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен рак на гърдата HR+ с ниска експресия на HER2 или със свръхниска експресия на HER2, които са получили ≥ 1 ЕТ при наличието на метастази и които не се считат



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



подходящи за ЕТ като следваща линия на лечение. Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК, с доживотен времеви хоризонт. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като QALY и LY. Разходите и резултатите са дисконтирани с 3,5%. Разработен е модел на преживяемостта с 3 здравни състояния - „преди прогресия“, „след прогресия“ и „смърт“. Методи за оценка на несигурността са вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността. Разходната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на ICUR (лв./ QALY) и ICER (лв./ LY).

Според резултатите, T-DXd е свързан с по-високи разходи за лечение за времеви хоризонт спрямо сравнителната алтернатива ICC, в резултат от повишените разходи за лекарствена терапия с Enhertu®, докато при всички останали категории разходите са по-ниски. ICER е над прага на рентабилност, следователно оценяваната здравна технология е стойностно-неефективна спрямо настоящата практика на лечение. Въпреки това, новата здравна технология е свързана със значително по-добри резултати по отношение на LY и QALY, които са по-високи като стойности, в сравнение с настоящата терапия, и със значително по-ниски разходи за последваща терапия, тъй като намалява вероятността от прогресия.

Разходи, включени в анализа

В модела са включени разходи за лекарствена терапия и приложение; за проследяване на пациентите и контрол на заболяването; и за нежелани събития, свързани с лечението.

Анализ на подгрупи

-

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт за анализа на бюджетно въздействие е 5 години. Броят на пациентите варира от 115 за Година 1 до 260 за Година 5. Анализът на бюджетното въздействие е разработен в 2 сценария: Сценарий 1 - „Свят с“ новата технология, и Сценарий 2 - „Свят без“ новата технология. В настоящия анализ на бюджетното въздействие са включени разходи за лекарствена терапия и приложение на оценяваната терапия и сравнителните алтернативи.

Според резултатите, включването на Enhertu® за оценяваната индикация се очаква да доведе до добавени разходи за заплащащата институция за 5-годишния период на анализа, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Пациентите с рак на гърдата с ниска и свръхниска експресия на HER2 изпитват особено голямо терапевтично бреме, тъй като възможностите за таргетно лечение са



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ограничени след изчерпване на ЕТ. Настоящите химиотерапевтични режими често не отговарят на техните нужди, медианата на PFS е едва 6-7 месеца, а HRQoL остава ниско. Честите метастази във висцерални органи и кости допълнително влошават QoL, увеличават болката и психоемоционалното натоварване. Необходимостта от нови таргетни терапии за HER2-ниска и свръхниска популация е спешна, тъй като целта е не само удължаване на преживяемостта, но и ефективно поддържане или подобряване на HRQoL при пациенти с mBC.

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) адресира тази критична непосредствена нужда - приложен при пациенти с HER2 с ниско и свръхниско ниво на експресия, осигурява необходимата алтернатива на химиотерапията.

Според резултатите от фармакоикономическите анализи, T-DXd е свързан с по-високи разходи за лечение за времеви хоризонт спрямо ICC и ICER е над прага на рентабилност, следователно оценяваната здравна технология се явява стойностно-неефективна. Добавените разходи за лечение с trastuzumab deruxtecan са свързани със значителни здравни ползи.

Анализът на бюджетно въздействие показва, че се очаква повишаване на бюджета за заплащащата институция за очаквания брой пациенти в следващите 5 години.