

## Opinia nr 88/2019

z dnia 17 października 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) w populacji leczonej wcześniej antracyklinami, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

**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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) w populacji leczonej wcześniej antracyklinami, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) w populacji leczonej wcześniej antracyklinami, za niezasadne.

Nie odnaleziono badań dla pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem uwzględniających pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, po wcześniejszym leczeniu antracyklinami. Odnaleziono natomiast jeden opis przypadku dotyczący bezpieczeństwa stosowania omawianego schematu u pacjentki z rakiem piersi w stadium IV, po leczeniu epirubicyną (należącą do grupy antracyklin) i cyklofosfamidem. W ramach tej publikacji nie przedstawiono żadnych wyników wskazujących na skuteczność omawianej terapii. Brakuje również informacji dot. bezpieczeństwa.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest wskazany u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej. Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów, u których w pierwszej linii zastosowano antracykliny, a zatem oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestrycyjnym.

W żadnej z odnalezionych wytycznych klinicznych nie zalecano leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w populacji leczonej wcześniej antracyklinami.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) w populacji leczonej wcześniej antracyklinami, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

W załączniku do zlecenia nie doprecyzowano statusu HER2. Ze względu na brak rejestracji leku Perjeta w HER2-, przyjęto, że oceniane wskazanie dotyczy raka HER2+.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.8 wskazuje na zmianę przekraczającą granicę sutka. Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (18 615 zachorowań w 2016 r.; 23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet). Ponadto jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6 493 zgonów w 2016 r.; 14,5% ogółu zgonów z powodu nowotworów). U około 20-30% chorych na raka piersi występuje nadekspresja receptora HER2. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2. W IV stopniu zaawansowania nowotworu piersi odsetek 5-letnich przeżyć wynosi poniżej 5%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jako komparator dla wnioskowanej technologii rozważano trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (refundowany w ocenianym wskazaniu w skojarzeniu z kapecytabiną), lapatynib z kapecytabiną (refundowany w ocenianym wskazaniu) i lek Kadcyła (trastuzumab emtanzyna). Ostatecznie nie przyjęto trastuzumabu emtazyny jako komparatora, ponieważ jest on zarejestrowany do stosowania po niepowodzeniu terapii innej niż antracykliny (trastuzumabem i taksanem). Jako komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *Best supportive care*).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Pertuzumab wpływa na sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch szlaków sygnałowych: może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto produkt leczniczy Perjeta pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Perjeta, jest on wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w:
  - leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy;
  - leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy;

- w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r., produkt leczniczy Perjeta jest refundowany w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi HER2 dodatnim, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Jednakże, jednym z kryteriów uniemożliwiających udział w programie jest stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2. Ze względu na powyższe kryterium populacja, której dotyczy wniosek, nie może być zakwalifikowana do ww. programu lekowego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem uwzględniających pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, po wcześniejszym leczeniu antracyklinami. Odnaleziono natomiast jeden opis przypadku dotyczący bezpieczeństwa stosowania omawianego schematu u pacjentki z rakiem piersi w stadium IV, po leczeniu epirubicyną (należącą do grupy antracyklin) i cyklofosfamidem – Inoue 2017.

#### *Skuteczność*

Publikacja Inoue 2017 dotyczy 55-letniej kobiety, która przechodziła coroczne badania piersi z powodu licznych obustronnych torbieli piersi. W badaniu fizykalnym wykryto guzek w lewej piersi i obrzęk lewego pachowego węzła chłonny. Rezonans magnetyczny wykazał guz o średnicy 3 cm, a tomografia komputerowa (CT) liczne przerzuty do wątroby. Biopsja potwierdziła diagnozę HER2-dodatniego raka śluzowokomórkowego w stadium zaawansowania IV. Rozpoczęto chemioterapię epirubicyną i cyklofosfamidem, na skutek której rozwinęło się ostre zapalenie okołoaortalne. Po opanowaniu objawów, leczenie kontynuowano w schemacie: pertuzumab, trastuzumab, docetaksel bez dalszych zmian tętniakowych.

#### *Bezpieczeństwo*

W ChPL Perjeta podano, że bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6 000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I, II i III prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) były: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE ( $\geq 10\%$ ) były: neutropenia i gorączka neutropeniczna.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*) na podstawie zebranych informacji dotyczących jakości, bezpieczeństwa oraz efektywności stosowania produktu leczniczego Perjeta, wydał decyzję na drodze konsensusu, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów z HER2-pozytywnym rakiem piersi z nieoperacyjnymi przerzutami lub lokalnymi nawrotami, u których nie stosowano wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii w leczeniu przerzutów jest korzystny i dlatego rekomendowane jest wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Perjeta w danym wskazaniu z zachowaniem środków ostrożności, które zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego Perjeta



założeń koszt finansowania ze środków publicznych pertuzumabu w ramach RDTL u 1000 pacjentów przez 3 cykle wyniesie: ██████████, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ. Przy tej samej cenie pertuzumabu koszt 3 cykli terapii trzylekowej (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel) wyniesie ██████████. Przy uwzględnieniu ceny Perjeta z danych DGL wartości te wynoszą odpowiednio 26,3 mln PLN i 39,4 mln PLN.

#### *Ograniczenia analizy*

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu terapii.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Zgodnie z 3 najnowszymi rekomendacjami klinicznymi odnoszącymi się do leczenia pacjentek z rakiem piersi HER2+ z przerzutami:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018;

jako terapię preferowaną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2 dodatniego jest terapia skojarzona pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią. Zalecaną chemioterapią jest docetaksel (preferowany) lub paklitaksel. Wszystkie opisane wytyczne wskazują na silną rekomendację i wysoką jakością dowodów dla powyższej terapii. Dodatkowo wytyczne ESMO 2018 dopuszczają możliwość zastosowania skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu i chemioterapii w drugiej linii u pacjentów HER2+, którzy nie byli wcześniej leczeni takim skojarzeniem.

Innymi opcjami stosowanymi w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi są: ado-trastuzumab emtanzyna, trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz lapatynib w skojarzeniu kapecytabiną. Powyższe terapie są mniej preferowane w I linii niż terapią skojarzona z pertuzumabem, bądź zalecane do stosowania od drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi (po zastosowaniu PERT+TRST+DOC).

Jako najskuteczniejszą opcję terapeutyczną drugiej linii wytyczne wskazują koniugat trastuzumabu z emtanzyną. Zalecanymi schematami leczenia są również: lapatynib z kapecytabiną lub TRAS (PTOK 2019), TRAS w skojarzeniu z chemioterapią, m.in. winorelbiną, taksanami, o ile nie były stosowane w pierwszej linii, kapecytabiną, erybuliną, antracyklinami liposomalnymi, platyną, gemcytabiną albo metronomiczną chemioterapią cyklofosfamidem i metotreksatem. (ESMO 2018). Wytyczne podkreślają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w przypadku skojarzenia trastuzumabu z antracyklinami (z pertuzumabem lub bez) i nie zalecają stosowania tego schematu (NCCN 2019, PTOK 2019).

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 18.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4923.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozszany rak piersi (ICD-10: C50.9) w populacji leczonej wcześniej antracyklinami, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 327/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozszany rak piersi (ICD-10: C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami oraz raportu nr OT.422.81.2019 Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozszany rak piersi (ICD-10:

C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.