



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Nerlynx (neratynib)**

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego:

„Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem
(ICD-10 C50)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.12.2020

Data ukończenia: 20 sierpnia 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd.	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DDFS	przeżycie wolne od odległej choroby (ang. distant disease-free survival)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. Disease-Free Survival)
DFS-DCIS	przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival), z uwzględnieniem raka przewodowego piersi in situ (ang. ductal carcinoma in situ)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ER	receptor estrogenowy (ang. Estrogen Receptor)
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. Health Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. invasive-disease-free survival)

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
Nd	nie dotyczy
NER	neratynib
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	punkt procentowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBO	placebo
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PgR	receptor progesteronowy (ang. Progesterone Receptor)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)

RT	radioterapia
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMC	Scottish Medicines Consortium
TDR	czas do odległego nawrotu raka piersi (ang. time to distant recurrence)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	69
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	79
6.4.	Komentarz Agencji	79
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	80
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	83
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	85
11.	Kluczowe informacje i wnioski	86
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	91
14.	Źródła.....	92
15.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.03.2020 r..
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1966.2019.17.MO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, 180, tabl., kod EAN: 05909991414009
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Pierre Fabre Médicament
Place Abel Gance 45
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

Wnioskodawca

Pierre Fabre Medicament
Place Abel Gance 45
92654 Boulogne Cedex
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLR.4600.1966.2019.17.MO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie

- Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, 180, tabl., kod EAN: 05909991414009

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

Do zlecenia MZ załączono dodatkowo połączony program lekowy B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, ██████████, Kraków 2019 r.
- Analiza kliniczna dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, ██████████, Kraków 2019 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, ██████████, Kraków 2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, ██████████, Kraków 2019 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, ██████████, Kraków 2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Nerlynx, tabletki powlekane á 40 mg, 180 tabl., kod EAN: 05909991414009
Kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE45
Substancja czynna	neratynib
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Nerlynx wynosi 240 mg (sześć tabletek po 40 mg), podawane doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez okres jednego roku. Produkt leczniczy Nerlynx należy przyjmować z jedzeniem, najlepiej rano. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie w ciągu 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem.</p> <p><i>Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych</i></p> <p>Zaleca się, aby dawkowanie produktu leczniczego Nerlynx modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania i poziom tolerancji indywidualnie dla każdego z pacjentów. Postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych może obejmować przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki. Dostosowanie dawki produktu leczniczego Nerlynx w przypadku wystąpienia działań niepożądanych: Zalecana dawka początkowa 240 mg na dobę, redukcja pierwszej dawki 200 mg na dobę, redukcja drugiej dawki 160 mg na dobę, redukcja trzeciej dawki 120 mg na dobę. W przypadku poziomu stopnia toksyczności stopnia 3 należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx do czasu zmniejszenia do stopnia ≤ 1 lub poziomu wyjściowego w ciągu 3 tygodni od czasu wstrzymania leczenia. Następnie należy wznowić leczenie produktem leczniczym Nerlynx w zmniejszonej dawce. Jeśli toksyczność stopnia 3 nie zmniejszy się w ciągu 3 tygodni, należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Nerlynx. W przypadku poziomu stopnia toksyczności stopnia 4 należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.</p> <p><i>Dostosowanie dawki w przypadku biegunki</i></p> <p>Postępowanie w przypadku biegunki wymaga prawidłowego stosowania leków przeciwbiegunkowych, zmiany diety oraz właściwej modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Nerlynx.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Neratynib jest nieodwracalnym panerytroblastycznym homologiem onkogenu wirusowego białaczki (ERBB), inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), który blokuje transdukcję sygnału mitogenicznego czynnika wzrostu poprzez kowalencyjne wiązanie się z wysokim powinowactwem w miejscu wiązania ATP w 3 receptorach naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR): EGFR (kodowanego przez ERBB1), HER2 (kodowanego przez ERBB2) oraz HER4 (kodowanego przez ERBB4) lub ich aktywnych heterodimerów z HER3 (kodowanego przez ERBB3). To powoduje trwałe zahamowanie tych szlaków sprzyjających wzrostowi raka piersi z amplifikacją lub nadmierną ekspresją receptora HER2 bądź mutacją receptora HER2. Neratynib wiąże się z receptorem HER2, zmniejsza autofosforylację EGFR i HER2, na odcinku za szlakami sygnałowymi MAPK i AKT, oraz silnie hamuje namnażanie się komórek guza in vitro. Neratyn b jest inhibitorem EGFR i (lub) linii komórek nowotworowych z ekspresją receptora HER2 przy komórkowym IC50 na poziomie <100 nM.

Źródło: ChPL Nerlynx (dostęp 15.07.2020 r.), zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	31.08.2018 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu

Źródło: ChPL Nerlynx (dostęp 15.07.2020 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W Agencji nie oceniano produktu leczniczego Nerlynx stosowanego zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”.

W Agencji oceniany był wniosek zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nerlynx, neratynib, tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) (BIP 157/2020, opracowanie OT.4320.15.2020). Zlecenie dotyczyło pacjentki, u której dotychczasowo zastosowano leczenie: chemioterapia neoadjuwantowa ACdd, 12xPCL+4x trastuzumab + pertuzumab; leczenie operacyjne, radioterapia IMRT fotonami X 6MV w dawce łącznej 4500 cGy/g, hormonoterapia goserelina + exemestan, leczenie celowane anty-HER2 – 18 cykli; zaawansowanie wyjściowe cT2 cN1 M0, ER-100%, PGR – 100%, HER2 – 3+. Zarówno w opinii Rady Przejrzystości i Prezesa, uznano za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), (stanowisko Rady Przejrzystości nr 190/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku, stanowisko Prezesa Agencji nr 89/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 r.). W uzasadnieniu opinii podano: „W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT ExteNET (publikacje Chan 2016, Martin 2017, Delalogue 2019 i Mortimer 2019) porównujące neratynib (NER) z placebo (PLC) w populacji pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem piersi. Należy jednak podkreślić, że populacja włączona do badania nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną z uwagi na fakt, iż w analizowanym wniosku stosowano terapię neoadjuwantową z wykorzystaniem trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem, natomiast w badaniu ExteNET chorzy nie otrzymywali terapii podwójną blokadą w ramach leczenia neoadjuwantowego.”

W Agencji 25 czerwca 2020 r. oceniono zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (opracowanie OT.4320.15.2020). W opinii Rady Przejrzystości uznano za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem uwzględnienia zaproponowanych zmian w zapisach programu oraz ujednoczenia zapisów dotyczących zasad stosowania inhibitorów CDK 4/6. (stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Grupa limitowa	Nowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie ze zleceniem MZ, dla produktu leczniczego Nerlynx wnioskowane wskazanie jest zgodne z kryteriami kwalifikacji programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”, którego treść zamieszczono w poniższej tabeli.

Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu MZ, wnioskowane jest aby program lekowy „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)” połączony był z programem lekowym B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Treść połączonego programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” znajduje się z załączniku.

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	[Redacted]
Czas leczenia	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Nerlynx jest wnioskowany do stosowania zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu. [Redacted]

Wnioskodawca odnalazł jedno badanie pierwotne ExteNET, które było badaniem rejestracyjnym. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniu III fazy kontrolowanym placebo, ExteNET (3004), 2840 kobiet z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi (potwierdzonym lokalnie na podstawie badań laboratoryjnych), które zakończyły leczenie uzupełniające trastuzumabem, przydzielono w drodze randomizacji w stosunku 1:1 do grupy leczenia produktem leczniczym Nerlynx lub do grupy otrzymującej placebo raz na dobę przez okres jednego roku. W punkcie wyjściowym 57,7% pacjentów miało dodatni status receptorów hormonalnych (definiowany jako ER-dodatni i (lub) PgR-dodatni), 27,2% pacjentów nie miało przerzutów do węzłów, 41,5% pacjentów miało przerzuty w jednym do trzech węzłów i 29,4% pacjentów miało przerzuty w czterech lub większej liczbie węzłów. Około 10% pacjentów miało guzy stopnia I, około 40% pacjentów miało guzy stopnia II i około 30% pacjentów miało guzy stopnia III. Mediana czasu od ostatniego leczenia uzupełniającego trastuzumabem do czasu randomizacji wynosiła 4,5 miesiąca.

Na podstawie kryteriów włączenia do badania ExteNET, pacjentki musiały zostać włączone do badania w ciągu roku od zakończenia wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego, opartego na trastuzumabie (w pierwotnej wersji protokołu, wymagano by włączenie do badania nastąpiła maksymalnie w ciągu 2 lat od zakończenia wcześniejszego leczenia trastuzumabem). Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów włączonych do badania nie obejmowała pacjentów leczonych trastuzumabem w połączeniu z pertuzumabem. [Redacted]

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym aktualnie proponowana cena zbytu netto produktu Nerlynx wynosi

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak piersi (nowotwór złośliwy piersi (sutka) ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Epidemiologia

Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (17 379 zachorowań w 2014 r.; 22% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet; standaryzowany współczynnik zachorowalności 51,6/100 000). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 130 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (5 975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów z powodu nowotworów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000).

Źródło: PTOK 2018

Według danych KRN w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) kobiet oraz 149 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (standaryzacja na świat) kobiet na raka piersi w 2016 roku wyniósł 54,04/100 000 i był wyższy od oszacowanego w 2014 r. W 2016 r. odnotowano 6 493 zgonów kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonu wśród kobiet (14,5% wszystkich zgonów wśród kobiet, standaryzowany współczynnik umieralności 14,9/100 000 – zbliżony od odnotowanego w 2014 roku).

Źródło: OT 422.82.2019

Nadmierna ilość białka kodowanego przez gen receptora nabłonkowego czynnika wzrostu HER-2 (ang. human epidermal growth factor receptor) lub mutacja tego genu występuje u około 20-30% wszystkich chorych na raka piersi. U około 60% chorych na raka sutka stwierdza się obecność zarówno receptorów estrogenowych, jak i progesteronowego. U około 20% chorych stwierdza się występowanie tylko jednego z receptorów, a u pozostałych 20% brak jest całkowicie ich ekspresji. Występowanie receptorów ER i PR związane jest z wiekiem chorych i częściej wykrywa się je u chorych w starszym wieku. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji jest tym większe, im wyższa jest zawartość tych receptorów w komórkach rakowych. U chorych, u których oba receptory nie występują, szansa uzyskania remisji po leczeniu hormonalnym wynosi mniej niż 10%. Zależność ta dotyczy wszystkich rodzajów hormonoterapii, stosowanych u chorych na raka piersi.

Źródło: Janik-Papis 2010

Wśród 75% wszystkich przypadków raka piersi ma cechę HR+ z nadekspresją receptorów estrogenu (ER) i / lub receptorów progesteronu (PgR). Około 50% wszystkich przypadków raka piersi HER2+ ma cechę HR+. Prospektywne badanie kohortowe wykazało, że rak piersi HER2 +, HR + wiąże się ze stałym ryzykiem nawrotu choroby.

Źródło: PBAC 2019

Etiologia i patogeneza

Wśród czynników ryzyka zachorowania na raka piersi wyróżnia się, m.in.:

- wiek kobiet – liczba zachorowań zwiększa się po 35. roku życia; najwięcej zachorowań odnotowuje się pomiędzy 50. a 70. rokiem życia,

- czynniki genetyczne, w tym w szczególności zachorowania na raka piersi u krewnych 1. stopnia (np. u siostry) oraz potwierdzony zespół zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi. Zespół ten jest związany z mutacjami genów tzw. BRCA1/2 – u kobiet, u których stwierdzono te mutacje, ryzyko wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia waha się od 50 do 90%,
- wpływ hormonów, zarówno tych związanych z naturalnym cyklem hormonalnym, menstruacyjnym (ryzyko zwiększa wczesna pierwsza miesiączka lub menopauza występująca po 55. roku życia, a także brak ciąży lub późne posiadanie pierwszego dziecka), jak i przyjmowanych z zewnątrz (np. doustne środki antykoncepcyjne z estrogenami, hormonalna terapia zastępcza oparta na estrogenach),
- wcześniejsze rozpoznanie innych, niezłośliwych chorób piersi, np. tzw. atypowych rozrostów w obrębie gruczołu sutkowego, a także rozpoznanie w przeszłości raka drugiej piersi,
- czynniki znajdujące się w środowisku i w pożywieniu – wykazano zwiększenie ryzyka raka piersi u kobiet spożywających więcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol, natomiast działanie ochronne może mieć spożywanie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów zawierających wapń i witaminę D,
- otyłość jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi. Nadmiar tkanki tłuszczowej zaburza równowagę hormonalną, w ten sposób sprzyjając rozwojowi raka piersi.

Źródło: Szczeklik 2020 strona <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/162061,rak-piersi> (dostęp. 31.07.2020 r.)

Obraz kliniczny

Rak piersi powoduje charakterystyczne objawy:

- wyczuwalny guz w piersi,
- zmiana wielkości, kształtu, obrysu i napięcia skóry piersi,
- wciągnięcie brodawki sutkowej (występujące nagle, tj. rozwijające się w ciągu, np. kilku tygodni),
- wciągnięcie skóry piersi i pojawienie się zmian w obrębie skóry piersi lub zmian w obrębie skóry brodawki (wgłębienia skóry, zaczerwienienia, usztywnienia itp.),
- krwisty wyciek z brodawki sutkowej.

Objawem zaawansowanego raka piersi jest wystąpienie zaczerwienienia i obrzęku skóry całej piersi z widocznymi drobnymi dołeczkami w skórze (tzw. objaw skórki pomarańczy). Także wystąpienie owrzodzenia, czyli uszkodzenia skóry przez rozwijający się guz to bardzo groźny objaw świadczący o znacznym zaawansowaniu choroby. Czasem pierwszym objawem choroby, jest pojawienie się pod pachą powiększonych, twardych guzków, zwykle są to pachowe węzły chłonne zawierające komórki przerzutowe.

Źródło: Szczeklik 2020 strona <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/162061,rak-piersi> (dostęp. 31.07.2020 r.)

Klasyfikacja

VIII edycja klasyfikacji AJCC wyróżnia dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego w raku piersi. Pierwszy, określany jako anatomiczny, zalecany jest w krajach, w których nie ma możliwości oceny ER, PgR i HER2. W pozostałych krajach zaleca się stosowanie rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, zawierającego dodatkowo ocenę stopnia złośliwości (G), stanu receptorów ER, PgR i HER2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX, które modyfikują kategorie anatomiczne.

Źródło: PTOK 2018

W raku piersi może występować nadekspresja receptora nabłonkowego czynnika wzrostu HER-2, związana z amplifikacją genu kodującego ten receptor. Chorych, ze względu na poziom ekspresji, można podzielić na HER-2(+) i HER-2(-).

Źródło: Janik-Papis 2010

Rokowanie

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 receptora estrogenowego ER (ang. estrogen receptor) i progesteronowego PgR (ang. progesteron receptor);
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora nabłonkowego czynnika wzrostu HER-2 (ang. human epidermal growth factor receptor);
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny (ang. intrinsic subtype).

Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CTH) i lepszym rokowaniem. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy (po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2-) i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2.

Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

Źródło: PTOK 2018

Pacjenci HER-2(+) gorzej odpowiadają na chemioterapię, a ich nowotwory są bardziej złośliwe. Nadmierna ekspresja HER-2 wiąże się na ogół ze złą prognozą raka piersi, szczególnie estrogenozależnego, m.in. dlatego, że estrogeny mogą dodatkowo pobudzać proliferację komórek nowotworowych poprzez stymulację HER-2.

Źródło: Janik-Papis 2010

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%.

Źródło: OT 422.82.2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) leczonych w programie lekowym „Leczenie raka piersi wg ICD-10: C50.0” na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	Liczba pacjentów	
	2017	2018
Leki w programie lekowym „Leczenie raka piersi wg ICD-10: C50.0”	6 883	7341
trastuzumabum - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	6 454	1 490
pertuzumabum pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	545	889
lapatynibum doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	696	710
trastuzumabum podskórnie - 1 mg	-	5 588

Źródło: Dane NFZ na podstawie <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (dostęp 28.07.2020 r.)

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 1 z nich.

Tabela 6. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Chorzy kwalifikujący się do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”	Dr n. med. Wiesław Bał - Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			
	0	800	700	„18500 zachorowań na raka piersi w Polsce/rok Z tego ok. 15% - to raki HER (+) czyli ok. 2500 Z tego ok. 30% to raki z ekspresją ER/PR (+) bez przerzutów odległych.”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W przeglądzie wytycznych klinicznych leczenia adjuwantowego wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi wnioskodawca uwzględnił 7 dokumentów, w tym polskie wytyczne PTOK 2018, międzynarodowe wytyczne Gallen 2019 i ESMO 2019 oraz wytyczne amerykańskich towarzystw naukowych NCCN 2019 i ASCO 2018, a także niemieckie AGO 2019 i hiszpańskie GEI-CAM/SOLTI 2018. Dodatkowo zamieszczono rekomendacje NCCN 2020.

Wytyczne rekomendują stosowanie chemioterapii w połączeniu z trastuzumabem w systemowym leczeniu okołoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Terapia ta zalecana jest rutynowo, z wyłączeniem

przypadków bardzo niskiego ryzyka wznowy (guzy do 0,5 lub 1 cm, przy wolnych węzłach chłonnych), gdzie decyzje powinny być podejmowane indywidualnie. Leczenie trastuzumabem powinno być stosowane przez rok, a w wybranych przypadkach pacjentek z niższym ryzykiem wznowy wytyczne dopuszczają rozważenie skrócenia tej terapii do 6 miesięcy (ESMO 2019).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania neratynibu po terapii trastuzumabem w ramach wydłużonej terapii anty-HER2, aczkolwiek wytyczne ESMO 2019, NCCN 2019, Gallen 2019 nie zalecają stosowania tego leku u pacjentów leczonych wcześniej podwójną blokadą, tj. trastuzumabem z pertuzumabem. W wytycznych ESMO 2019, NCCN 2019, Gallen 2019 rekomendowane jest stosowanie neratynibu u wybranych pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy (cecha N+ z zajętymi węzłami chłonnymi), jednakże nie odnaleziono informacji, odnośnie stosowania neratynibu u chorych poddanych przedoperacyjnej chemioterapii i terapii anty-HER2 zawierającej trastuzumab, którzy nie uzyskali całkowitej remisji.

Rekomendacje ASCO 2018 w leczeniu adjuwantowym pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi zalecają stosowanie przedłużonego leczenia neratynibem. Wytyczne ESMO 2019 wskazują, że rozszerzenie terapii anty-HER2 o neratynib można rozważyć u wybranych pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy, u których nie stosowano uprzednio „podwójnej blokady” trastuzumab/pertuzumab, pod warunkiem wdrożenia właściwej profilaktyki i leczenia biegunki. W wytycznych NCCN 2019 zaleca się rozważenie zastosowania przedłużonego leczenia adjuwantowego i podanie neratynibu po ukończeniu terapii adjuwantowej z udziałem trastuzumabu, u chorych na raka HER2-dodatniego z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) i wysokim ryzykiem wznowy (cecha N+ z zajętymi węzłami chłonnymi), (nie jest znana korzyść ani toksyczność takiej terapii u pacjentek leczonych wcześniej pertuzumabem). W leczeniu postadjuwantowym w zależności od odpowiedzi na neoadjuwant (brak choroby resztkowej), zalecana jest kontynuacja trastuzumabem, do dopełnienia 1 roku terapii +/- pertuzumab, a u chorych na raka HR+ z wysokim ryzykiem wznowy należy rozważyć zastosowanie neratynibu, po ukończeniu rocznej terapii z udziałem trastuzumabu (nie jest znana korzyść ani toksyczność takiej terapii u chorych leczonych wcześniej pertuzumabem lub trastuzumabem emtanzyną). Również wytyczne Gallen 2019 rekomendują rozszerzenie leczenia opartego na trastuzumabie o neratynib u chorych na raka HER2+ z cechą ER+, z zajętymi węzłami chłonnymi - zwłaszcza z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych. Stosowanie neratynibu nie jest rekomendowane u chorych leczonych uprzednio pertuzumabem, ze względu na brak danych klinicznych wśród takiej populacji pacjentek. W wytycznych PTOK 2018 wskazano, że w leczeniu okołooperacyjnym nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatynibem czy neratynibem.

Najważniejsze informacje z uwzględnionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Informacje z wytycznych niemieckich AGO 2019 i hiszpańskich GEI-CAM/SOLTI 2018 zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 2.10.2.

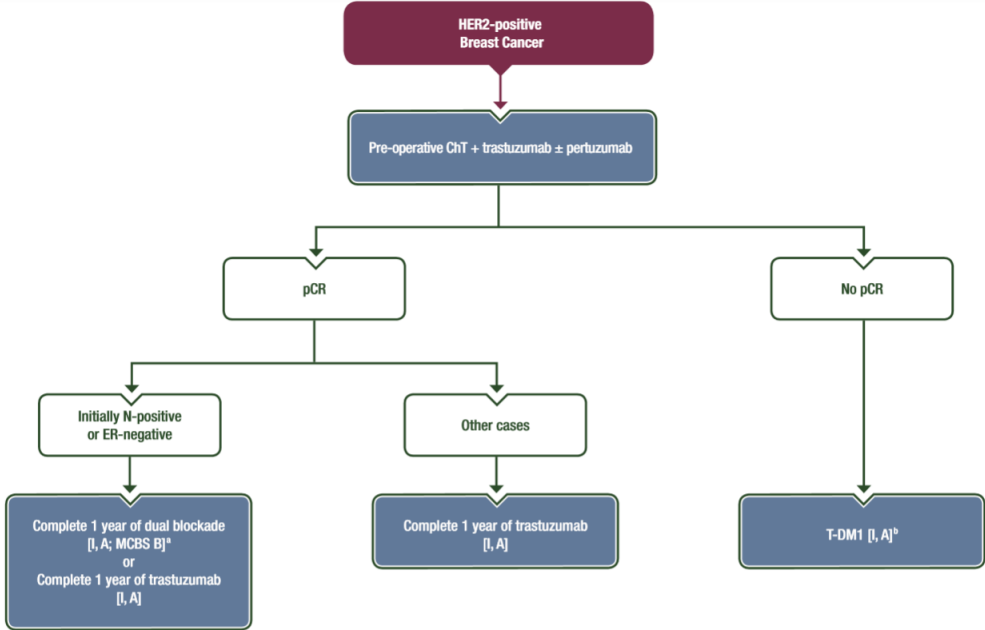
Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2018 Konflikt interesów: brak informacji	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka piersi Okolooperacyjne leczenie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej stosować przed lub po zabiegu operacyjnym (I, A). ▪ Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są: uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu (IV, A). ▪ Przedoperacyjne leczenie systemowe należy rutynowo zastosować w stopniu zaawansowania II B i III oraz rozważyć w II stopniu zaawansowania z cechą $\geq T2$ lub N1, zwłaszcza w podtypach potrójnie ujemnym oraz z cechą HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu chirurgii czy RT (II, B). ▪ Uzupełniające (pooperacyjne) leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 2–4 tygodni od zabiegu operacyjnego (szczególnie w przypadku raka trójjemnego) (III, C). ▪ Rodzaj okołooperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A). ▪ W rakach o fenotypie ER+/HER2– uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HT (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B). ▪ W sytuacji kiedy istnieją wątpliwości dotyczące wskazań do CHT, można rozważyć określenie indywidualnego ryzyka nawrotu na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) (I, B).

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje												
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W rakach HER2-dodatnich u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 (I, A). ▪ W rakach potrójnie ujemnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A). ▪ Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej HT i CHT (I, A). <p>Chemioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Okołooperacyjną CHT należy stosować przez 3–6 miesięcy (4–8 cykli) (I, A). ▪ U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A). ▪ U chorych z grup niższego ryzyka (ER+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC lub EC) (I, B). ▪ Alternatywą dla schematu 4 × AC/EC jest schemat zawierający taksoid bez antracyklin (np. 4 × TC) (II, B). ▪ Nie zaleca się jednoczesnego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B). ▪ Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel należy stosować w dawce 80 mg/m² co tydzień (12 razy), a docetaksel w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie (4 razy) (I, A). ▪ W okołooperacyjnym leczeniu nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) (II, B). ▪ U chorych ER– z cechą N+, zwłaszcza w młodym wieku, można rozważyć zastosowanie schematów typu „dose-dense” (I, B). ▪ U nosicielek mutacji BRCA1/2 należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej CHT z udziałem pochodnych platyny (I, B). ▪ W pooperacyjnym leczeniu nosicielek mutacji BRCA1/2 nie zaleca się rutynowego stosowania pochodnych platyny, natomiast chore te, oprócz antracyklin i taksoidów, powinny otrzymać cyklofosfamid w ramach schematów 4 × AC/EC Æ 12 × PXL/4 × DXL (II, C). ▪ Zaplanowaną przedoperacyjną CHT, niezależnie od stopnia regresji guza, należy podać w całości przed zabiegiem, nie należy jej dzielić na okres przed i po zabiegu (III, B). ▪ Jeśli w trakcie przedoperacyjnej CHT dojdzie do progresji, należy rozważyć wykonanie zabiegu operacyjnego, zastosowanie radykalnej RT lub innego schematu, potencjalnie niewykazującego krzyżowej oporności z pierwotnie zastosowanym (III, C). ▪ U chorych (szczególnie z postacią raka trójjemnego), u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT stwierdzono chorobę resztkową, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (I, B). W przypadku raków z ekspresją ER kapecytabina może być stosowana równolegle z hormonoterapią (III, B). ▪ Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie chemioterapii, powinny być poinformowane o jej potencjalnym wpływie na płodność oraz o możliwościach zmniejszenia tego ryzyka (IV, A). <p>W przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT stosuje się najczęściej wielolekowe schematy oparte na antracyklinach i taksoidach, które przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <p>Schematy okołooperacyjnej chemioterapii stosowane w raku piersi raka (HER2-dodatni)</p> <table border="1" data-bbox="368 1249 1445 1715"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AC → T+H</td> <td>DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m² i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1., 4 cykle co 21 dni (trastuzumab łącznie 17–18 cykli)</td> </tr> <tr> <td>AC → P+H</td> <td>DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg dzień 1 i.v.** lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)</td> </tr> <tr> <td>TCH</td> <td>DXL 75 mg/m² i.v. dzień 1. KBPL AUC6 i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1., 6 cykli, co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)</td> </tr> <tr> <td>PCH***</td> <td>PXL 80 mg/m² i.v. dzień 1., 8., 15. KBPL AUC2 i.v. dzień 1., 8., 15. 6 cykli co 28 dni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)</td> </tr> <tr> <td>PH****</td> <td>PXL 80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1. (trastuzumab łącznie przez rok)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*Można także zastosować odwrotną sekwencję **Przy pierwszym podaniu trastuzumabu i.v. należy podać dawkę nasycającą 8 mg/kg ***Schemat można stosować w przypadku nietolerancji klasycznego schematu TCH ****Schemat stosowany u chorych w stopniu zaawansowania I B, w Polsce w tym stopniu nierefundowany; CTX - cyklofosfamid; DOX - doksorubicyna; DXL - docetaksel; GCSF - czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; KBPL - karboplatyna; MTX - metotreksat; PXL - paklitaksel. W schematach AC, AC-T, AC-P zamiast doksorubicyny można stosować epirubicynę w równoważnej dawce.</i></p> <p>Leczenie anty-HER2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W okołooperacyjnym leczeniu chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z trastuzumabem podawanym łącznie przez 1 rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A). 	Schemat	Dawkowanie	AC → T+H	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m ² i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1., 4 cykle co 21 dni (trastuzumab łącznie 17–18 cykli)	AC → P+H	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg dzień 1 i.v.** lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)	TCH	DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. KBPL AUC6 i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1., 6 cykli, co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)	PCH***	PXL 80 mg/m ² i.v. dzień 1., 8., 15. KBPL AUC2 i.v. dzień 1., 8., 15. 6 cykli co 28 dni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)	PH****	PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1. (trastuzumab łącznie przez rok)
Schemat	Dawkowanie												
AC → T+H	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m ² i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1., 4 cykle co 21 dni (trastuzumab łącznie 17–18 cykli)												
AC → P+H	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg dzień 1 i.v.** lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)												
TCH	DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. KBPL AUC6 i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1., 6 cykli, co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)												
PCH***	PXL 80 mg/m ² i.v. dzień 1., 8., 15. KBPL AUC2 i.v. dzień 1., 8., 15. 6 cykli co 28 dni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)												
PH****	PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1. (trastuzumab łącznie przez rok)												

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnie (w stałej dawce 600 mg co 3 tyg.) (I, A). ▪ Aby zmniejszyć ryzyko kardiotoksyczności, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu lub schematów bez udziału antracyklin (TCH, PCH) (I, A). ▪ U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy, leczenie trastuzumabem należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B). ▪ Trastuzumab można kojarzyć ze schematami CHT niezawierającymi antracyklin, na przykład schematem zawierającym docetaksel i karboplatynę (I, B). ▪ U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (guz 1–< 2 cm, N0, ER+) wystarczające może być podanie wyłącznie paklitakselu (80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym przez 12 miesięcy (jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym) (II, B). ▪ Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia trastuzumabu z pooperacyjną RT lub HT (II, B). ▪ U chorych z cechą ER+ otrzymujących trastuzumab bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT. Wybór HT powinien być oparty na ogólnych zasadach (II, B). ▪ Leczenie trastuzumabem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia czynnościowych zaburzeń serca i jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% (II, A). ▪ W trakcie leczenia trastuzumabem należy co 3 miesiące oceniać czynność serca (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać podawanie trastuzumabu i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B). ▪ W leczeniu okołoperacyjnym nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatyn bem czy neratynibem (I, B). <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u> <u>Rak piersi HER2-dodatni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 trastuzumabem 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 lapatyn bu 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+ (obecnością receptorów estrogenowych)/HER2+ po zakończeniu chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 z hormonoterapią (III, B). <p><i>Jakość dowodów naukowych: I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. Kategorie rekomendacji: A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>NCCN 4.2020 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi. Siła rekomendacji 2A chyba, że wskazano inaczej. <u>Leczenie HER2-dodatniego raka piersi (neoadjuwantowe/adjuwantowe):</u> <u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dokсорubicyna/cyklofosfamid a następnie paklitaksel + trastuzumab • dokсорubicyna/cyklofosfamid a następnie paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab • paklitaksel + trastuzumab • docetaksel/karboplatyna/trastuzumab • docetaksel/karboplatyna/trastuzumab/pertuzumab • stosować terapię podtrzymującą anty-HER2 do 1 roku trastuzumabem (kategoria 1) ± pertuzumabem • w przypadku choroby resztkowej zastosować trastuzumab emtansynę (kategoria 1), w przypadku dyskontynuacji z powodu toksyczności zastosować trastuzumab (kategoria 1) ± pertuzumab z zachowaniem okresu terapii wynoszącej 1 rok <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab <p><u>Pozostałe rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dokсорubicyna/cyklofosfamid a następnie docetaksel + trastuzumab • dokсорubicyna/cyklofosfamid a następnie docetaksel + trastuzumab + pertuzumab <p><i>Siła zaleceń: 1 jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody; 2A jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (amerykańskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie adjuwantowe pacjentek z rozpoznaniem raka piersi HER2-dodatniego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaleca zastosowanie chemioterapii w połączeniu z trastuzumabem u chorych z guzem > 1 cm i/lub z zajętymi węzłami chłonnymi (N+) [kategoria 1]; ▪ zaleca się także jako opcję leczenia chemioterapię + trastuzumab w połączeniu z pertuzumabem u chorych z zajętymi węzłami chłonnymi (N+) [kategoria 2A]; ▪ rozważenie zastosowania przedłużonego leczenia adjuwantowego i podanie neratynibu [kategoria 2A] po ukończeniu terapii adjuwantowej z udziałem trastuzumabu, u chorych na raka HER2-dodatniego z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) i wysokim ryzykiem wznowy (w prezentowanych algorytmach cecha N+). Nie jest znana korzyść ani toksyczność takiej terapii u pacjentek leczonych wcześniej pertuzumabem. ▪ pozostałe chore: adjuwantowa CHT + trastuzumab do rozważenia <p>Leczenie postadjuwantowe w zależności od odpowiedzi na neoadjuwant:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak choroby resztkowej: zalecana kontynuacja trastuzumabem, do dopełnienia 1 roku terapii [kategoria 1] +/- pertuzumab [kategoria 2A]; u chorych na raka HR+ z wysokim ryzykiem wznowy należy rozważyć zastosowanie, po ukończeniu rocznej terapii z udziałem trastuzumabu, neratynibu [2A] (nie jest znana korzyść ani toksyczność takiej terapii u chorych leczonych wcześniej pertuzumabem lub trastuzumabem emtanzyną); ▪ choroba resztkowa: zalecane leczenie trastuzumabem emtanzyną [kategoria 1] w monoterapii, przez 14 cykli; jeżeli leczenie trastuzumabem emtanzyną przerwano z powodu toksyczności, należy kontynuować leczenie trastuzumabem [kategoria 1] +/- pertuzumab [kategoria 2A] do ukończenia 1 roku terapii <p><u>U chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego, zapalnego raka piersi</u></p> <p>Zaleca się przedoperacyjnie CHT + trastuzumab +/- pertuzumab. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne, po operacji zalecana jest kontynuacja leczenia anty-HER2 do dopełnienia roku terapii [kategoria 1]. W sytuacji braku odpowiedzi zalecane jest rozważenie zastosowania dodatkowego leczenia systemowego, a jeżeli odpowiedź nadal nie zostanie uzyskana, postępowanie zindywidualizowane.</p> <p><i>Siła zaleceń: 1 jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody; 2A jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i> Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p>ESMO 2019 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie adjuwantowe powinno być rozpoczynane bez zbędnej zwłoki, gdyż w badaniach wykazano, że skuteczność takiego postępowania ulega znacznemu obniżeniu po upływie > 12 tygodni od zabiegu operacyjnego [I, A]. ▪ Zaleca się aby, wdrożenie leczenia adjuwantowego nastąpiło w ciągu 3-6 tygodni po zabiegu operacyjnym [I, A] a terapia neoadjuwantową należy rozpocząć zaraz po rozpoznaniu i określeniu stopnia zaawansowania (najlepiej w ciągu 2–4 tygodni) [V, A]. ▪ Chore na raka HER2-dodatniego powinny otrzymywać CHT oraz leczenie anty-HER2, z wyjątkiem chorych o bardzo niskim ryzyku wznowy, takich jak rak w stadium T1aNO [I, A]. ▪ Chore na raka luminalnego B HER2-dodatniego powinny być leczone w skojarzeniu CHT + ET (ang. endocrine therapy) + leczenie anty-HER2 [I, A]. W przypadku wybranych chorych z grupy niskiego ryzyka wznowy (T1ab N0) można rozważyć skojarzenie ET + leczenie anty-HER2, bez chemioterapii [III, B]. ▪ Chemioterapia nie powinna być podawana w tym samym czasie co ET [II, D], z wyjątkiem analogów GnRH (ang. gonadotropin-releasing hormone) stosowanych w celu zachowania funkcji jajników [I, A]. ▪ Leczenie anty-HER2 może być rutynowo kojarzone z CHT w schematach bez udziału antracyklin, ET i RT [I, A]. ▪ RT może być bezpiecznie stosowana w czasie leczenia anty-HER2, ET oraz CHT opartej na schematach niezawierających antracyklin i taksanów [III, B]. ▪ W przypadku gdy planowane jest zastosowanie CHT i RT, CHT powinna poprzedzać RT [V, A]. <p><u>Chemioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemioterapia powinna być podawana przez 12-24 tygodni (4-8 cykli) [I, A]. ▪ Sekwencyjne podawanie schematów opartych na antracyklinach/taksoidach jest standardem postępowania u większości chorych [I, A]. ▪ W przypadku niektórych chorych o niskim ryzyku można zastosować 4 cykle CHT opartej na antracyklinach/taksoidach lub CMF [II, B]. ▪ U pacjentek obciążonych ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych można zastosować schematy niezawierające antracyklin [I, A]. ▪ Schematy oparte na antracyklinach nie powinny zawierać 5-FU (standardem jest schemat EC lub AC) [I, A]. ▪ W ramach leczenia adjuwantowego schematy zawierające pochodne platyny nie powinny być stosowane rutynowo [V, E]. ▪ Można rozważyć zastosowanie schematów typu dose-dense (w osłonie G-CSF), w szczególności w przypadku nowotworów o wysokim wskaźniku proliferacji [I, A].

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie ant-HER2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wytyczne wskazują, że leczenie (neo)adjuwantowe trastuzumabem jest wysoce skuteczne i powinno być stosowane u wszystkich chorych na raka HER2+, u których nie ma przeciwwskazań do takiej terapii, z ewentualnym wyjątkiem przypadków bardzo niskiego ryzyka wznowy, takich jak guzy T1N0 [I, A]. Leczenie anty-HER2 można rozważyć również w sytuacjach, gdy wynik oceny ekspresji HER2 jest niejednoznaczny [V, B]. Standardem jest roczne leczenie (neo)adjuwantowe trastuzumabem u większości chorych na raka HER2+ [I, A]. Można rozważyć skrócenie czasu leczenia trastuzumabem do 6 miesięcy wyłącznie u wybranych chorych z niskim ryzykiem wznowy, u których zastosowano CHT opartą na antracyklinach/taksanach [I, A]. Trastuzumab nie powinien być rutynowo podawany, jednocześnie z antracyklinami [I, D], natomiast może być bezpiecznie łączony z CHT nieopartą na antracyklinach (tj. z taksanami), a jednoczesowe podawanie jest skuteczniejsze niż podawanie sekwencyjne [I, A]. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie podawania trastuzumabu obowiązkowo należy prowadzić regularne monitorowanie czynności serca [I, A]. Podwójna blokada trastuzumabu / lapatynibu nie przyniosła poprawy odległych wyników leczenia i dlatego nie może być zalecana [I, E]. Zaleca się rozważenie zastosowania „podwójnej blokady” trastuzumab/pertuzumab, przez okres 1 roku, rozpoczynanego przed lub po leczeniu chirurgicznym, u chorych z wysokim ryzykiem wznowy, zdefiniowanym jako zajęcie węzłów chłonnych (N+) lub brak ekspresji receptora estrogenowego (ER-) [I, A]. U pacjentów z obecnością inwazyjnej choroby resztkowej po ukończeniu chemioterapii neoadjuwantowej skojarzonej z leczeniem anty-HER2, należy zastosować adjuwantowo trastuzumab emtanzyny zamiast trastuzumabu w adjuwancie, o ile lek ten jest dopuszczony do obrotu i dostępny [I, A]. Rozszerzenie terapii anty-HER2 o neratynib można rozważyć u wybranych pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy, u których nie stosowano uprzednio „podwójnej blokady”, pod warunkiem wdrożenia właściwej profilaktyki i leczenia biegunki [I, B]. <p>Algorytm leczenia systemowego wczesnego raka HER2-dodatniego</p>  <p>Źródło: ESMO 2019; ChT – chemioterapia (ang. chemotherapy); ER - receptor estrogenow (ang. oestrogen receptor); pCR – całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathological Complete Response); T-DM1 – trastuzumab emtanzyna; ESMO-MCBS - wielkość korzyści klinicznej w skali ESMO (ang. ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale);^a ocena punktowa ESMO-MCBS v1.1 dla nowych terapii/wskazań zatwierdzonych przez EMA do 1 stycznia 2016 r. Wynik punktowy został obliczony przez Grupę Roboczą ESMO-MCBS i zwalidowany przez Komitet ESMO ds. Wytycznych.;^b Terapia jeszcze nie zatwierdzona przez EMA</p>
Gallen 2019 (międzynarodowe)	<p><u>Wytyczne dotyczące terapii wczesnego raka piersi HER-2 dodatniego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku guzów w stadium I stosuje się paklitaksel i trastuzumab, bez terapii opartej na pertuzumabie jako terapii uzupełniającej. U pacjentów HER2-dodatnich, ER ujemne, rak w stadium I, możliwe jest włączenie pertuzumabu do leczenia neoadjuwantowego. W leczeniu raka w stopniach zaawansowania klinicznego II lub III, jako terapię preferowaną, wskazywano chemioterapię opartą na antracyklinie, leku a kilującym i taksanie w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem (w adjuwancie lub neoadjuwancie). Często podawanymi schematami bez udziału

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje																				
	<p>antracyklin są: docetaksel, karboplatyna, trastuzumab pertuzumab. Zarekomendowano terapię roczną trastuzumabem.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się rozważenie w leczeniu adjuwantowym dodania pertuzumabu do trastuzumabu u chorych na raka HER2+ w stopniu II lub III. Przedłużona terapia anti-HER2 neratynibem w leczeniu adjuwantowym, po roku leczenia trastuzumabem, może zmniejszyć prawdopodobieństwo nawrotu guza. Zaleca się rozszerzenie leczenia opartego na trastuzumabie o neratynib u chorych na raka HER2+ (ER+) z zajętymi węzłami chłonnymi, zwłaszcza z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych. Stosowanie neratynibu nie jest rekomendowane u chorych leczonych uprzednio pertuzumabem, ze względu na brak danych klinicznych wśród takiej populacji pacjentek. U chorych z resztkowym rakiem inwazyjnym po NST (ang. residual invasive cancer following neoadjuvant systemic treatment) zaleca się trastuzumab po leczeniu trastuzumabem lub schematami opartymi na trastuzumabie i pertuzumabie. Pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na terapię opartą na anti-HER2, nie wymagają dodania trastuzumabu emtanzyna i powinni otrzymać adjuwantowy trastuzumab lub trastuzumab i pertuzumab. <p>Leczenie systemowe zalecane u chorych na raka HER2-dodatniego</p> <table border="1" data-bbox="582 712 1236 1272"> <thead> <tr> <th>Subtype</th> <th>HER2+</th> <th>TNBC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Stage 1</td> <td>T1a</td> <td>TH –case by case Chemo- Case by case</td> </tr> <tr> <td>T1b</td> <td>TH TC chemo</td> </tr> <tr> <td>T1c</td> <td>TH AC/T chemo</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Stage 2</td> <td>IIA</td> <td rowspan="2"><i>Neoadjuvant Preferred</i> AC→ TH (+/- P) or TCbH (+/-P) AC/T chemo +/- platinum **</td> </tr> <tr> <td>IIB (N+)</td> </tr> <tr> <td>Stage 3</td> <td colspan="2">Neratinib in N2, ER+ cancers not receiving P</td> </tr> <tr> <td>Residual invasive cancer after NST</td> <td>Trastuzumab emtansine</td> <td>Capecitabine</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>A – antracyklina (ang. anthracycline chemotherapy); C – cyklofosfamid (ang. cyclophosphamide chemotherapy); Cb – karboplatyna (ang. carboplatin chemotherapy); H – trastuzumab; P – pertuzumab; T – taksoid (ang. taxane chemotherapy); * N2 = zajęcie ≥4 węzłów chłonnych (ang. positive lymph nodes); TNBC (ang. Triple Negative Breast Cancers)</i></p>	Subtype	HER2+	TNBC	Stage 1	T1a	TH –case by case Chemo- Case by case	T1b	TH TC chemo	T1c	TH AC/T chemo	Stage 2	IIA	<i>Neoadjuvant Preferred</i> AC→ TH (+/- P) or TCbH (+/-P) AC/T chemo +/- platinum **	IIB (N+)	Stage 3	Neratinib in N2, ER+ cancers not receiving P		Residual invasive cancer after NST	Trastuzumab emtansine	Capecitabine
Subtype	HER2+	TNBC																			
Stage 1	T1a	TH –case by case Chemo- Case by case																			
	T1b	TH TC chemo																			
	T1c	TH AC/T chemo																			
Stage 2	IIA	<i>Neoadjuvant Preferred</i> AC→ TH (+/- P) or TCbH (+/-P) AC/T chemo +/- platinum **																			
	IIB (N+)																				
Stage 3	Neratinib in N2, ER+ cancers not receiving P																				
Residual invasive cancer after NST	Trastuzumab emtansine	Capecitabine																			
ASCO 2018 (USA)	<p><u>Wytuczne dotyczące leczenia adjuwantowego z rozpoznaniem wczesnego raka piersi</u></p> <p>W leczeniu adjuwantowym pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> dodanie pertuzumabu przez 1 rok do chemioterapii skojarzonej opartej na trastuzumabie, u chorych na raka piersi we wczesnym stadium, HER2-dodatnim (jakość dowodów: wysoka; siła zaleceń: umiarkowana) stosowanie przedłużonego leczenia neratynibem u pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium, dodatnim pod względem HER2 (jakość dowodów: wysoka; siła zaleceń: umiarkowana) stosowanie leczenia adjuwantowego trastuzumabem wyłącznie u chorych na raka HER2 dodatniego, tj. z nadekspresją HER2 IHC 3+(ang. immunohistochemisty) lub amplifikacją HER2 (ratio ≥2 lub średnia liczba kopii HER2 ≥ 6,0) trastuzumab plus chemioterapia jest zalecana dla wszystkich pacjentek z rakiem piersi z dodatnim wynikiem HER2, z przerzutami do węzłów chłonnych N+ oraz u pacjentów z rakiem piersi z dodatnim wynikiem HER2, bez przerzutów do węzłów chłonnych N- (>1 cm) terapię trastuzumabem można rozważyć w przypadku małych guzów bez przerzutów do węzłów N- (≤1 cm) trastuzumab może być stosowany z dowolnym akceptowalnym schematem chemioterapii adjuwantowej stosowanie trastuzumabu z antracykliną nie jest zalecane, z powodu zwiększonego ryzyka kardiotoksyczności trastuzumab powinien być stosowany jednocześnie (nie sekwencyjne) ze schematem chemioterapii niezawierającymi antracyklin schemat docetaksel-karboplatyna-trastuzumab jest rekomendowany u chorych ze zwiększonym ryzykiem kardiotoksyczności, mniejszą kardiotoksyczność jest przy stosowaniu schematu docetaksel-karboplatyna-trastuzumab w porównaniu do schematu doksorubicyna-cyklofosfamid -> docetaksel-trastuzumab nie ma dostępnych dowodów naukowych z badań III fazy w odniesieniu do łączenia trastuzumabu z nie którymi schematami chemioterapii, takich jak docetaksel-cyklofosfamid, schematy te mogą być stosowane i stanowią realną opcję terapeutyczną, w szczególności w wybranych sytuacjach klinicznych wymagających ograniczenia kardiotoksyczności 																				

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia trastuzumabem powinna trwać rok, z regularnymi ocenami czynności serca w tym okresie <p><u>Schematy chemioterapii uzupełniającej stosowane u pacjentów z wczesnym rakiem piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluorouracyl-epirubicyna-cyklofosfamid x 3 → docetaksel x 3 (fluorouracyl-epirubicyna-cyklofosfamid x 6) • Doksorubicyna-cyklofosfamid x 4 → docetaksel x 4 (doksorubicyna-cyklofosfamid x 4) • Docetaksel-doksorubicyna-cyklofosfamid x 6 (fluorouracyl-doksorubicyna-cyklofosfamid x 6) • schemat typu dose-dense: Doksorubicyna-cyklofosfamid → paklitaksel podawany raz na 2 tygodnie • Epirubicyna w dawce 90 mg / m², cyklofosfamid 600 mg / m² co 2 tygodnie przez 4 cykle → paklitaksel 175 mg / m² co 2 tygodnie przez 4 cykle

Skróty: **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **CHT** – chemioterapia; **ER** – stan receptora estrogenowego; **HR** – stan receptorów hormonalnych; **IBC** – rak zapalny (ang. Inflammatory Breast Cancer); **pCR** – całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathologic Complete Response); **RD** – choroba resztkowa (ang. Residual Disease); **TNBC** – rak piersi potrójnie ujemny (ang. Triple Negative Breast Cancer); **RT** – radioterapia (ang. radiotherapy)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Aktualnie stosowane technologie + odsetek pacjentów	„Brak leczenia”	100%
Technologie stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii + odsetek pacjentów	„Brak leczenia”	20%
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Brak dostępnego leczenia dla tej grupy chorych w Polsce”.	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach załącznika A do obwieszczenia MZ, są następujące substancje czynne:

- we wskazaniu nowotwory złośliwe - wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii: anastrozolum, goserelinum, letrozolum
- we wskazaniu nowotwory złośliwe - rak piersi w II rzucie hormonoterapii: anastrozolum, exemestanum, goserelinum, letrozolum
- we wskazaniu nowotwory złośliwe - rak piersi i rak trzonu macicy: goserelinum, medroxyprogesteronum
- we wskazaniu nowotwory złośliwe: tamoxifenum

Aktualnie w Polsce obowiązuje program lekowy „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9.), do którego kwalifikowani są pacjenci we wskazaniu:

1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem,
2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią,
3. leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.
4. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

5. leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.
6. leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem.

Informacja przedstawiona przez wnioskodawcę:

Leczenie adjuwantowe anty-HER2 finansowane jest w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (załącznik B.9. do Obwieszczenia MZ). „Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji nie ma możliwości dalszej intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w ocenianej populacji docelowej, poza finansowanym ze środków publicznych podaniem trastuzumabu i ewentualnej kontynuacji hormonoterapii.”

Leki stosowane w hormonoterapii wczesnego raka piersi są objęte w Polsce finansowaniem w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę: anastrozol, letrozol, tamoksyfen i goserelina (MZ 23/10/2019). Szczegółowe warunki refundacji wymienionych substancji czynnych przedstawiono w APD Wnioskodawcy w załączniku 10.2.” (APD Wnioskodawcy rozdz. 2.10.3).

Opinia eksperta klinicznego

Zgodnie z opinią eksperta dr n. med. Wiesława Bala, w ocenianym wskazaniu jest „brak dostępnego leczenia dla tej grupy chorych w Polsce”. „Celem uniknięcia problemów związanych min. z nowymi umowami Ośrodków Onkologicznych z Oddziałami NFZ scalenie programu w jeden wspólny jest bardzo potrzebne.”

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego +/- placebo	„Wytoczne praktyki klinicznej wskazują, iż w leczeniu okołoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi zalecana jest chemioterapia w połączeniu z trastuzumabem, który powinien być stosowany przez rok. W warunkach polskich pacjentki po przebytych leczeniu uzupełniającym opartym na trastuzumabie nie otrzymują dalszego leczenia celowanego anty-HER2, a postępowanie u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych ogranicza się do stosowania uzupełniającej hormonoterapii, obserwacji i wykonywania badań kontrolnych. W związku z powyższym należy uznać, że komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest standardowa opieka bez stosowania terapii anty-HER2, tj. monitorowanie pacjentek i stosowanie uzupełniającej hormonoterapii.”	Wybór komparatora można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych. Według opinii eksperta dr n. med. Wiesława Bala, aktualnie jest „brak dostępnego leczenia dla tej grupy chorych w Polsce”. Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa neratynibu (Nerlynx) stosowanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi HER2+, z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), zajętymi węzłami chłonnymi lub brakiem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym, którzy zakończyli leczenie uzupełniające anty-HER2 w okresie roku poprzedzającego rozpoczęcie terapii neratynibem.

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inwazyjny rak piersi, HER2-dodatni, z obecnością receptorów hormonalnych ▪ upływ <1 roku od zakończenia leczenia uzupełniającego anty-HER2 ▪ wysokie ryzyko wznowy: zajęte węzły chłonne lub brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym opartym na chemioterapii i terapii antyHER2 ▪ stan sprawności 0-1 wg WHO 	Dopuszczano badania kliniczne prowadzone w szerszej populacji chorych, pod warunkiem obecności wyników w docelowych podgrupach pacjentów
Interwencja	Neratynib stosowany w przedłużonym leczeniu adjuwantowym zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego	Inna terapia
Komparatory	Standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego +/- placebo	Inna terapia stosowana po zakończeniu leczenia adjuwantowego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od choroby (DFS), • czas do nawrotu odległego (TDR), • przeżycie wolne od choroby odległej (DDFS), • częstość występowania przerzutów do OUN (CNSR), • jakość życia, • bezpieczeństwo 	Ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej • opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądu systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny neratynibu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	(ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). <ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające neratynib w docelowej populacji chorych 	
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) i w rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register). W ramach oceny bezpieczeństwa przeszukano dodatkowo następujące bazy: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Dodatkowo przeszukano bazy takie jak European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance), FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz VigiAccess. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 16 grudnia 2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy **ExteNET**, z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania neratynibu z placebo, w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+, po wcześniejszej terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab. Populację ITT poddaną randomizacji, stanowiło 2840 osób, w tym 1420 przydzielonych do grupy neratynibu oraz 1420 przydzielonych do grupy placebo (randomizacja w stosunku 1:1). Zaplanowane leczenie ukończyło 860 (61,1%) pacjentek w grupie neratynibu oraz 1167 (82,9%) w grupie placebo, natomiast odpowiednio 548 (38,9%) oraz 241 (17,1%) pacjentek w obu grupach nie ukończyło zaplanowanego leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowiło 1408 chorych w każdej z grupy.

Badanie **ExteNET** opisane zostało w 4 publikacjach **Chan 2016** (główna publikacja), **Martin 2017** (uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji, analiza przeprowadzona po 5-letnim okresie obserwacji), **Delaloge 2019** (analiza jakości życia) oraz **Mortimer 2019** (szczegółowa analiza dotycząca zdarzenia niepożądanego: biegunki). Szczegółowa charakterystyka badania **ExteNET** została przedstawiona w kolejnym rozdziale.

Dodatkowo wnioskodawca odnalazł 7 doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane i uaktualnione wyniki do badania **ExteNET**: **Chia 2017** (dodatkowa analiza w podgrupie chorych z nowotworem HR+), **Gnant 2018** (doniesienie konferencyjne i plakat) oraz **Ejlertsen 2019** (analiza w podgrupie chorych z nadekspresją receptorów hormonalnych, które rozpoczęły leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem), **Gnant 2018a** (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem czasu leczenia neratynibem), **Ejlertsen 2017** i **Ejlertsen 2018** (analiza w podgrupach wyróżnionych względem czasu rozpoczęcia terapii neratynibem po terapii trastuzumabem), **Jimenez 2017** (dodatkowe dane odnośnie analizy w podgrupach).

Ponadto w wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono 5 opracowań wtórnych: **Brandao 2018**, **Debiasi 2018**, **Denduluri 2018**, **Kourie 2016**, **Paranjpe 2019**. Wszystkie odnalezione publikacje opisywały systematyczne przeglądy badań klinicznych, mające na celu ocenę skuteczności terapii stosowanych w leczeniu HER2+ raka piersi. Opis i charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych została przedstawiona w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.

Szczegółowa charakterystyka włączonego badania została przedstawiona w kolejnym rozdziale.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badania ExteNET włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ExteNET</p> <p>(Chan 2016, Martin 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Wyeth, Pfizer, Puma Biotechnology</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 495 ośrodków w Europie (w tym w Polsce), Azji, Australii, Nowej Zelandii, Ameryce Północnej i Południowej.</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Grupa badana: neratyn b</p> <p>Grupa kontrolna: placebo</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Typ analiz:</p> <p>-analiza skuteczności: populacja ITT^{^^}</p> <p>-analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa^{^^}</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Neratynib NER – 240 mg/d doustnie przez 12 miesięcy # Placebo PBO – raz na dobę, doustnie przez 12 miesięcy <p>Mediana względnej intensywności dawki leku: neratynib 82% (zakres: 0,3; 105,5) vs placebo 98% (zakres: 1,1; 108,5) - analiza do 2 lat po randomizacji (Chan 2016).</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA/5;</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Okres obserwacji początkowo obejmował 2 lata, następnie obserwację wydłużono do 5 lat.</p> <p><u>Okres obserwacji do 2 lat po randomizacji, mediana, neratynib vs placebo (Chan 2016):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Od ostatniej dawki trastuzumabu do randomizacji: <ul style="list-style-type: none"> ✓ oryginalny protokół: 4,4 mies. (IQR: 1,6; 10,4) vs 4,6 mies. (IQR: 1,5; 10,8) ✓ zmieniony protokół: 7,1 mies. (IQR: 6-14,7) vs 8,2 mies. (IQR: 2,6; 14,6) ✓ pacjentki włączone do badania: po zmianie w protokole: 2,5 mies. (IQR: 1,3; 5,8) vs 2,6 mies. (IQR: 1,2; 5,7) Czas leczenia: 353 dni (IQR: 1; 406) vs 360 dni (IQR: 1; 401) Czas obserwacji: 24 miesiące (IQR: 20; 25) vs 24 miesiące (IQR: 22; 25) <p><u>Okres obserwacji od 2 do 5 lat po randomizacji, mediana, neratynib vs placebo (Martin 2017):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Czas leczenia (dni): 353 (IQR: 76; 363) vs 360 (IQR: 350; 365) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety ≥ 18 lat (≥ 20 lat w Japonii), Histologicznie potwierdzony, HER2+* operacyjny rak piersi w stadium 2-3c (1-3 w oryginalnym protokole, 2-3c po poprawce wprowadzonej w lutym 2010) Znany status ekspresji receptorów hormonalnych przed włączeniem do badania Brak potwierdzonych przez badania kliniczne oraz radiologiczne nawrotów oraz przerzutów w momencie rozpoczęcia badania** Kończenie leczenia neoadjuwantowego oraz adjuwantowego z trastuzumabem w ciągu roku przed randomizacją (2 lata w pierwotnym protokole) Status sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych Prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) Zalecenie stosowania równoległego terapii hormonalnej w terapii adjuwantowej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Istotne klinicznie choroby serca, przewodu pokarmowego oraz choroby psychiatryczne Brak możliwości poknięcia leków doustnych <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Populacja ITT</u> NER vs PBO: 1420 vs 1420 <u>Populacja bezpieczeństwa</u> NER vs PBO: 1408 vs 1408 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej IDFS, (ang. invasive-disease-free survival) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od choroby DFS, (ang. disease-free survival) Przeżycie wolne od odległej choroby DDFS, (ang. distance-disease-free-survival) Czas do odległego nawrotu TDR, (ang. time to disease recurrence) Jakość życia związana ze zdrowiem HRQoL, (ang. health-related quality of life) Nawroty w OUN CNSR, (ang. central nervous system recurrence)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas obserwacji (lata): 5,2 (IQR: 2,1; 5,3) vs 5,3 (IQR: 2,2; 5,3) ▪ Obserwowane pacjentki przez ≥ 5 lat: 885 (62%) vs 927 (65%) 		

[^] w publikacji Chan 2016 przedstawiono wyniki z okresu obserwacji o medianie 24 (IQR: 20; 25) miesięcy w grupie neratynibu oraz 24 (IQR: 22; 25) miesięcy w grupie placebo, natomiast w publikacji Martin 2017 mediany okresu obserwacji w tych grupach wyniosły odpowiednio 5,2 (IQR: 2,1; 5,3) oraz 5,3 (IQR: 2,2; 5,3); ^{^^} populację ITT zdefiniowano jako wszystkie pacjentki poddane randomizacji, populację bezpieczeństwa stanowiły pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę przydzielonego leczenia; autorzy wyróżnili również dodatkowo populację aITT, obejmującą pacjentki spełniające kryteria zawarte w jednej z poprawek wprowadzonych do protokołu (szczegóły w dalszej części tekstu); * [^] status był potwierdzony lokalnie, a następnie centralnie przy użyciu sondy molekularnej PathVysion HER2 DNA; ** na podstawie badań TK, MRI, USG jamy brzusznej i klatki piersiowej (jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych lub fosfatazy zasadowej był co najmniej 2-krotnie wyższy od górnej granicy normy), zdjęć RTG kości (jeśli występowały przerzuty do kości lub poziom fosfatazy zasadowej był co najmniej 2-krotnie wyższy od górnej granicy normy) lub radiogramu klatki piersiowej; # Dopuszczano zmniejszenie dawki neratynibu ze względu na toksyczność leku. Leczenie przerywano w przypadku braku tolerancji na najniższą dawkę lub po wstrzymaniu leczenia na okres > 3 tygodni.

Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raport znajduje się w rozdziale 13.8 AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka pacjentów z badania ExteNET

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów uczestniczących w badaniu ExteNET (publikacja Martin 2017). Szczegółowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu ExteNET, znajduje się w rozdziale 5.2.2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania ExteNET, wybrane parametry (publikacja Martin 2017)

Parametr	Populacja ITT		Populacja pacjentek wyrażających ponowną zgodę na udział w badaniu (ang. re-consented)		
	NER	PBO	NER	PBO	
Liczba osób	1420	1420	1028	1089	
Mediana wieku w latach (IQR)	52 (45; 59)	52 (45; 60)	52 (45; 59)	52 (45; 60)	
Liczba zajętych węzłów chłonnych, n (%)	Brak	335 (24%)	336 (24%)	216 (21%)	261 (24%)
	1-3 zajętych węzłów	664 (47%)	664 (47%)	506 (49%)	510 (47%)
	≥ 4 zajętych węzłów	421 (30%)	420 (30%)	306 (30%)	318 (29%)
Status receptorów hormonalnych, n (%)	 dodatni (ER+, PR+, lub oba)	816 (57%)	815 (57%)	603 (59%)	615 (56%)
	 ujemny (ER-, PR-)	604 (43%)	605 (43%)	425 (41%)	474 (44%)
Schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem, n (%)	Równoległy	884 (62%)	886 (62%)	621 (60%)	615 (56%)
	Sekwencyjny	536 (38%)	534 (38%)	407 (40%)	474 (44%)
Wcześniejszy zabieg chirurgiczny, n (%)	tylko lumpektomia	468 (33%)	511 (36%)	343 (33%)	392 (36%)
	Mastektomia	951 (67%)	908 (64%)	684 (67%)	696 (64%)
	brak danych	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa[^] lub adjuwantowa, n (%)	Trastuzumab	1420 (100%)	1420 (100%)	1028 (100%)	1089 (100%)
	tylko antracykliny	136 (10%)	135 (10%)	102 (10%)	109 (10%)
	antracykliny + taksany	962 (68%)	965 (68%)	725 (71%)	762 (70%)
	tylko taksany	318 (22%)	316 (22%)	198 (19%)	216 (20%)
	terapia nie oparta ani na antracyklinach, ani taksanach	4 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)

Parametr	Populacja ITT		Populacja pacjentek wyrażających ponowną zgodę na udział w badaniu (ang. re-consented)	
	NER	PBO	NER	PBO
mediana czasu trwania terapii adjuwantowej z trastuzumabem (IQR) [miesiące]	11,5 (10,9; 11,9), n=1413	11,5 (10,9; 11,9), n=1416	11,5 (10,9; 11,9), n=1023	11,5 (10,9; 11,9), n=1086
mediana czasu od ostatniej dawki trastuzumabu do randomizacji (IQR) [miesiące]	4,4 (1,6; 10,4)	4,6 (1,5; 10,8)	4,5 (1,7; 10,4)	4,3 (1,5; 10,7)

[^]według publikacji Chan 2016 terapię neoadjuwantową otrzymało 342 (24%) pacjentek z grupy neratynibu, oraz 379 (27%) pacjentek z grupy placebo, co potwierdzają dane przedstawione w doniesieniu Gnant 2018; w publikacji Martin 2017 podano te same odsetki, ale in ne liczby (247 vs 282) – uznano te dane za błędne.

W ramach badania ExteNET informacje o przepływie pacjentek w populacji ITT, po wprowadzeniu zmiany w protokole badania (zmiana nr 13) zostały zaprezentowane w poniższej tabeli. Najważniejsze zmiany w protokole badania ExteNET zamieszczono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.

Tabela 13. Przepływ pacjentek w badaniu ExteNET NER vs PBO, publikacja Martin 2017.

Status	NER, n (%)	PBO, n (%)
Poddane skryningowi	3278	
Nie spełniające kryteriów włączenia	436	
Spełniające kryteria włączenia	2842 (86,7%)	
Populacja poddana randomizacji (ITT)[^]	1420 (100%)	1420 (100%)
Populacja oceniana w dłuższym okresie po zmianie w protokole (nr 13)^{**^}	1395 (98,2%)	1392 (98,0%)
o Uzyskanie ponownej zgody na warunki badania	1028 (73,7%)	1089 (78,2%)
o Brak ponownej zgody na warunki badania	367 (26,3%)	303 (21,8%)
Pacjentki otrzymujące przypisane leczenie (populacja bezpieczeństwa)^{^^}	1408 (100%)	1408 (100%)
Ukończyły leczenie	860 (61,1%)	1167 (82,9%)
Przerwały leczenie	548 (38,9%)	241 (17,1%)
o Nawrót choroby	15 (8,5%)	59 (24,4%)
o Zdarzenia niepożądane	372 (67,9%)	72 (29,9%)
o Na żądanie pacjenta	121 (22,1%)	69 (28,6%)
o Naruszenie protokołu badania	12 (6,8%)	20 (8,2%)
o Utrata z obserwacji	4 (<1%)	4 (1,7%)
o Inne	23 (4,2%)	17 (7,1%)
o Brak danych odnośnie powodów przerwania leczenia^{*^}	1 (<1%)	bd.

[^] wykluczono 2 pacjentki spełniające kryteria włączenia, z powodu podwójnego przypisania do grupy NER i PBO; ^{^^} po 12 pacjentek w grupie interwencji i kontrolnej nie otrzymało neratynibu – na własne żądanie lub z innych powodów ^{*^} określoną tą 1 osobę statusem missing, nie wliczając jej do osób, które utracono z obserwacji ^{**^} łącznie 53 pacjentki z grup NER i PBO zmarły do momentu wprowadzenia poprawki nr 13 w protokole, w związku z tym łączna liczba pacjentek uwzględnionych w momencie wprowadzenia poprawki do protokołu wynosiła 2787.

Definicja punktów końcowych

Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu ExteNET (publikacja Chan 2016) zamieszczono w tabeli poniżej

Tabela 14. Definicje punktów końcowych badanie ExteNET (Chan 2016)

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), (pierwszorzędowy punkt końcowy)	<p>Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia jednego ze zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót inwazyjnego guza piersi po tej samej stronie inwazyjny rak piersi po stronie przeciwnej miejscowy/regionalny nawrót choroby odległy nawrót choroby zgon z jakiegokolwiek przyczyny <p>Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, zostały ocenzurowane w dniu ostatniego badania fizykalnego.</p>
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Przeżycie wolne od choroby z uwzględnieniem raka przewodowego piersi in situ (DFS-DCIS)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia w postaci choroby inwazyjnej lub pojawienia się raka przewodowego in situ (DCIS). W przypadku pacjentek, u których stwierdzono najpierw raka przewodowego in situ, a następnie zdarzenie choroby inwazyjnej, za datę zdarzenia DFS przyjęto datę rozpoznania DCIS. Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, były cenzorowane w dniu ostatniego badania fizykalnego
Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego odległego nawrotu lub zgonu z powodu raka piersi. Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, były cenzorowane w dniu ostatniego badania fizykalnego.
Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego odległego nawrotu lub zgonu niezależnie od przyczyny. Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, były cenzorowane w dniu ostatniego badania fizykalnego.
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)	Ocena jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D (ang. Euro Quality of Life 5-Dimensions) oraz FACT-B (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) na początku badania oraz w miesiącach: 1, 3, 6, 9 i 12. Zmiany w HRQoL były uznawane za istotne klinicznie, jeśli przekraczały wcześniej określone istotne różnice (IDs, ang. important differences). W badaniu ExteNET zmiany wyników HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej były uznawane za znaczące klinicznie, jeśli były większe niż najniższa wartość oszacowana dla IDs: FACT-B ogółem: 7-8 pkt; FACT-G i TOI: 5-6 pkt; FACT-B podskale: 2-3 pkt; EQ-5D-health index: 0,09-0,10 jednostek; EQ-health state: 7-10 jednostek.
Nawroty do OUN (CNSR)	Skumulowana częstość nawrotów do ośrodkowego układu nerwowego (przerzuty tyko do OUN/przerzuty do OUN oraz innych miejsc) zdefiniowana jako czas od randomizacji do pierwszego odległego nawrotu do OUN. Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, były cenzorowane w dniu ostatniego badania fizykalnego.

Źródło: AKL Wnioskodawcy, Chan 2016; IDFS - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *invasive-diseasefree survival*); OS - przeżycie całkowite; DFS - przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); DCIS - rak przewodowy piersi in situ (ang. *ductal carcinoma in situ*); TDR - czas do odległego nawrotu raka piersi (ang. *time to distant recurrence*); DDFS - przeżycie wolne od odległej choroby (ang. *distant diseasefree survival*); HRQoL - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*); CNSR - nawroty do OUN (ang. *central nervous system recurrence*)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania ExteNET według zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ExteNET wg. zaleceń Cochrane

Kryteria oceny	Ocena ryzyka
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Nie można określić
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

Wnioskodawca uznał niskie ryzyko pojawienia się błędu w wyniku nieprawidłowej metody randomizacji, bowiem procedurę randomizacji wykonano centralnie, w stosunku 1:1, z permutacją w blokach, wprowadzając czynniki stratyfikacji: status receptora hormonalnego (pozytywny vs negatywny), stopień zajęcia węzłów chłonnych (0 vs 1-3 vs ≥ 4), oraz schemat stosowania poprzedniego leczenia z trastuzumabem (jednocześnie z chemioterapią vs sekwencyjnie).

Ryzyko wynikające z nieprawidłowego utajenia procedury randomizacji wnioskodawca uznał za niskie, bowiem randomizację wykonywano centralnie, przy użyciu komputerowego systemu interaktywnego (internetowego oraz głosowego).

Ryzyko błędu wynikające z braku prawidłowego zaślepienia personelu wnioskodawca uznał za niskie, uzasadniając, że pacjentki, badacze oraz sponsorzy pozostawali zaślepieni względem przypisanej interwencji, także w momencie wprowadzenia zmiany protokołu, przywracającej pierwotne założenia badania i wymagającej ponownej zgody pacjentek na udział w badaniu. Niemniej jednak, przydział pacjentów został ujawniony jednemu ze sponsorów – firmie Puma Biotechnology, w momencie przeprowadzenia głównej analizy (lipiec 2014). Podmiot ten podjął środki mające na celu utrzymanie zaślepienia niezależnego zespołu oceniającego zdarzenia nawrotu i przeżycia, w celu utrzymania integralności analiz. Należy mieć jednak na uwadze, że nie jest jasne, jak fakt odślepienia sponsora i podjęte środki zapobiegające odślepieniu badaczy mogły wpłynąć na ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia oceny wyników.

Ryzyko niekompletności wyników uznano za niskie. Autorzy publikacji opisujących wyniki badania ExteNET przedstawili przepływ chorych w badaniu.

Ryzyko selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Autorzy przedstawili wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w opisie metodyki badania (protokół nie był dostępny).

Jakość badania ExteNET w skali Jadad została oceniona przez wnioskodawcę na 5/5 pkt (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające neratynib stosowany w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej - próbę ExteNET”;
- „Nie odnaleziono badań oceniających neratynib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, co może ograniczać pełne wnioskowanie o jego efektywności w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej”;

- „W badaniu ExteNET, w trakcie jego trwania, wprowadzono szereg poprawek do protokołu, w tym również poprawek zmieniających kryteria włączenia i wpływających na moc statystyczną badania - pomimo starań sponsorów, aby utrzymać zaślepienie próby, oraz deklarowanego utrzymania wymaganej mocy statystycznej badania do oceny zdefiniowanych punktów końcowych, nie jest do końca pewne jak te zmiany mogą wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników”;
- „W badaniu ExteNET nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego, w 5 letnim okresie obserwacji odnotowano 121 (4%) zgonów łącznie w obu grupach, wyniki dotyczące całkowitego przeżycia pozostały zaślepienie, gdyż nie osiągnięto wystarczającej liczby zdarzeń (nie osiągnięto mediany przeżycia), jest to oczekiwane biorąc pod uwagę ocenę interwencji we wczesnych stadiach nowotworu, gdzie częstość zdarzeń jest niska i wymagany jest wieloletni okres obserwacji by odnotować różnice w OS, z tego też powodu pojawia się konieczność korzystania z innych punktów końcowych, tj. IDFS”;
- „Populacja uwzględniona w badaniu ExteNET była szersza niż populacja kwalifikowana do wnioskowanego programu lekowego [redacted]
[redacted]
[redacted] – zgodnie z rekomendacjami NICE dotyczącymi refundacji neratynibu) – kryteria zgodne z programem (poza wymogiem oceny statusu HR+) zostały wprowadzone już w trakcie trwania badania, jedną z poprawek do protokołu – niemniej jednak, przedstawiono wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego dla podgrupy pacjentek z nowotworami wykazującymi ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem – łącznie 1334 chorych, z czego zajęte węzły występowały u 1079 (81%), u 354 (26%) przeprowadzono leczenie neoadjuwantowe i u 295 (22%) nie stwierdzono patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego (wśród nich zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono u 260 osób [88%]), ponadto wyniki były spójne w poszczególnych podgrupach, wskazując na skuteczność kliniczną neratynibu”;
- „Analizy w podgrupie chorych z nowotworem HR+, rozpoczynających leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem (podgrupa obejmująca również kolejne podgrupy chorych bez pCR po terapii neoadjuwantowej oraz chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi) miały charakter eksploracyjny, co obniża ich wiarygodność – niemniej jednak autorzy zaznaczyli, że każda z tych podgrup osobno była uwzględniana w podstawowym planie statystycznym badania”;
- „Pewnym ograniczeniem badania (które dotyczy w zasadzie każdej próby dotyczącej wczesnego raka piersi) jest brak oceny przeżycia całkowitego, z uwagi na zbyt małą liczbę uzyskanych zdarzeń – w konsekwencji, ocena skuteczności klinicznej leku została oparta głównie na ocenie czasu do nawrotu choroby inwazyjnej, a więc punktu surogatowego wobec oceny przeżycia całkowitego; niemniej jednak, podejście to jest bardzo często stosowane w tego typu badaniach, a samo przeżycie wolne od nawrotu choroby uznawane jest za odpowiedni surogat oceny przeżycia całkowitego, co potwierdza niedawno przeprowadzony przegląd systematyczny z metaanalizą danych, uwzględniający badania prowadzone w populacji wczesnego, HER2+ raka piersi, leczonej adjuwantowo z wykorzystaniem trastuzumabu (Saad 2019)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu ExteNET nie stosowano rutynowo profilaktyki przeciwbiegunkowej, co jest niezgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Nerlynx. Także w opinii NICE, uznano, że u niektórych chorych toksyczność biegunki jest wysoka, ale można ją leczyć za pomocą profilaktyki. Należy podkreślić, że w badaniu ExteNET około 40% pacjentek nie ukończyło planowanego 12-miesięcznego okresu leczenia, a średni czas stosowania neratynibu wyniósł 8,1 miesiąca.
- W przypadku zastosowania ścisłej profilaktyki biegunki, odsetek pacjentek przerywających terapię z powodu biegunki byłby niższy od zaobserwowanego w badaniu ExteNET, co mogłoby się przełożyć na wydłużenie średniego czasu leczenia neratynibem w populacji docelowej.
- W związku z dużą liczbą poprawek do protokołu badania ExteNET w ciągu pięcioletniego okresu próbnego, w opinii PBAC uznano, że badanie obarczone było wysokim ryzykiem błędu systematycznego, w szczególności ze względu na utratę pacjentów z okresu obserwacji związaną z poprawkami protokołu nr 9 i 13, które mogły mieć także wpływ na częstotliwość zdarzeń w każdej grupie.

- Zgodnie z poprawką protokołu nr 3 zmieniono przyjęte kryteria włączenia pacjentów i uwzględniono osoby z wysokim ryzykiem wznowy (zajęte węzły chłonne), które zakończyły leczenie trastuzumabem w ciągu roku przed randomizacją. W opinii PBAC wskazano, że skuteczność neratynibu u pacjentów z niższym ryzykiem wznowy, była niepewna, w tym u pacjentów ze stopniem 1 choroby lub bez przerzutów do węzłów chłonnych, ponieważ ci pacjenci zostali wykluczeni z ExteNET zgodnie z poprawką 3 do protokołu.
- Zgodnie z rekomendacją NICE badanie ExteNET nie obejmowało chorych z patologiczną całkowitą odpowiedzią po leczeniu neoadjuwantowym, w związku z czym ta subpopulacja chorych nie została ujęta w rekomendacji.
- Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów włączonych do badania ExteNET nie obejmowała pacjentów leczonych trastuzumabem w połączeniu z pertuzumabem. [redacted]
- Należy podkreślić, że wyniki w podgrupie chorych ze statusem receptorów hormonalnych HR+, rozpoczynających leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem (podgrupa obejmująca również kolejne podgrupy chorych bez całkowitej odpowiedzi w obrazie patologicznym (pCR) po terapii neoadjuwantowej oraz chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi) zostały przedstawione na podstawie abstraktów i plakatów konferencyjnych, co wpływa na ich niską wiarygodność i jakość dowodów. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że analiza ta dotyczyła mało licznej podgrupy pacjentów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

W analizie wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia ogółem - wymieniono je powyżej w ramach ograniczeń jakości badań według wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków wymieniono powyżej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane III fazy **ExteNET**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania neratynibu z placebo, w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+, po wcześniejszej terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab. Badanie **ExteNET** opisane zostało w 4 publikacjach Chan 2016 (główna publikacja), Martin 2017, Delalogue 2019 oraz Mortimer 2019.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

❖ Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej IDFS (ang. invasive-diseasefree survival)

Ryzyko pojawienia się choroby inwazyjnej lub zgonu w populacji ITT, po dwuletnim okresie obserwacji, na podstawie publikacji Chan 2016 było o 33% mniejsze w grupie interwencji w porównaniu do kontrolnej, a wynik ten był istotny statystycznie, HR = 0,67 (95% CI: 0,50; 0,91), p = 0,0091, natomiast w publikacji Martin 2017 HR = 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91), p = 0,009. Ryzyko pojawienia się choroby inwazyjnej lub zgonu w populacji ITT, w ciągu 5 letniego okresu obserwacji, w badaniu Martin 2017 było o 27% niższe w grupie NER w porównaniu do PBO, a wynik był istotny statystycznie, HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92), p = 0,0083.

Odsetek 2-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej lub zgonu w publikacji Chan 2016 w grupie neratynibu wynosił 93,9%, a w grupie placebo 91,6%, natomiast w publikacji Martin 2017 w grupie NER wynosił 94,3%, a w grupie placebo 91,7%. Odsetek 5-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej lub zgonu w badaniu Martin 2017 w populacji wynosiło w grupie NER 90,2%, a w grupie PBO 87,7%.

Ryzyko wystąpienia zdarzenia IDFS, dla populacji aITT stanowiącej pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi, poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem, było istotnie statystycznie niższe w grupie NER w porównaniu do PBO, w ciągu 2 letniego okresu obserwacji w publikacji Chan 2016 HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,92), p = 0,013, a w publikacji Martin 2017 HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), p = 0,016, natomiast w ciągu 5 letniego okresu obserwacji w publikacji Martin 2017 HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,92), p = 0,010.

Tabela 16. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), NER vs PBO, badanie ExteNET (publikacja Chan 2016, Martin 2017)

Punkt końcowy	NER		PBO		HR (95%CI), p	
	Okres obserwacji	n/N (%)	% IDFS (95% CI)	n/N (%)		% IDFS (95% CI)
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)	Populacja ITT					
	2 lata*	70/1420 (5,0%)	93,9% (92,4%; 95,2%)	109/1420 (7,7%)	91,6% (90,0%; 93,0%)	0,67 (0,50; 0,91), p = 0,0091
	2 lata**	bd..	94,3% (92,9%; 95,4%)	bd..	91,7% (90,1%; 93,1%)	0,68 (0,51; 0,91), p = 0,009
	5 lat**	116/1420	90,2% (88,3; 91,8)	163/1420	87,7% (85,7; 89,4)	0,73 (0,57; 0,92), p = 0,0083
	Populacja aITT					
	2 lata*	bd..	92,9% (bd.)	bd..	89,8% (bd.)	0,66 (0,47; 0,92), p = 0,013
	2 lata**^	bd..	93,1% (91,2%; 94,6%)	bd..	89,9% (87,8%; 91,7%)	0,67 (0,48; 0,93), p = 0,016
	5 lat**	bd./938	88,8% (bd.)	bd. /935	85,1% (bd.)	0,70 (0,54; 0,92), p = 0,010
	Populacja z wyrażeniem ponownej zgody na udział w badaniu					
	2 lata**	bd./1028	97,0% (bd.)	bd./1089	95,5% (bd.)	0,64^^ (0,39; 1,02), p = 0,063

Źródło: *Chan 2016; ** Martin 2017; ^^ hazard względny obliczony bez czynników stratyfikacji; IDFS - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. invasive-diseasefree survival); ITT - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat); aITT - populacja zdefiniowana jako pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi i poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem (ang. amended intention-to-treat)

Podgrupa chorych z nowotworem HR+

Dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS), po 2 i po 5 latach obserwacji, dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego **Ejlertsen 2019** i plakatu konferencyjnego **Gnant 2018**. Dane w populacji pacjentek z nowotworem z ekspresją receptorów hormonalnych HR+, zamieszczono na podstawie publikacji **Chan 2016** i doniesienia konferencyjnego **Chia 2017**.

Tabela 17. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), NER vs PBO, badanie ExteNET (Chan 2016, Chia 2017, Ejlersen 2019, Gnant 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER		PBO		Różnica w odsetku chorych uzyskujących IDFS, NER vs PBO [p.p.]	HR (95%CI), p
		n/N (%)	% IDFS (95% CI)	n/N (%)	% IDFS (95% CI)		
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)	Podgrupa chorych HR+ i neratynib w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem #						
	2 lata	26/670 (3,9%*)	95,3% (bd.)	55/664 (8,3%*)	90,8% (bd.)	-	0,49 (0,30; 0,78), p = 0,002
	5 lat	51/670 (7,6%*)	90,8% (bd.)	89/664 (13,4%*)	85,7% (bd.)	-	0,58 (0,41; 0,82), p = 0,002
	Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu, bez uzyskania pCR po terapii neoadjuwantowej #						
	2 lata	bd/131	89,8% (bd.)	bd/164	85,2% (bd.)	-	0,64 (0,30; 1,29), bd
	5 lat	bd/131	85,0% (bd.)	bd/164	77,6% (bd.)	-	0,60 (0,33; 1,07); bd
	Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu, z zajęciem węzłów chłonnych #						
	5 lat	48/bd	Bd	80/bd	bd	-	0,60 (0,42; 0,85); bd.
	Populacja chorych z nowotworem HR+ ^						
	2 lata^	-	-	-	-	bd	0,51 (0,33; 0,77); bd.
	2 lat (ocena uaktualniona)^	-	-	-	-	4,1	0,49 (0,31; 0,75), p < 0,001
	5 lat ^^	-	-	-	-	4,4	0,60 (0,43; 0,83); p = 0,002

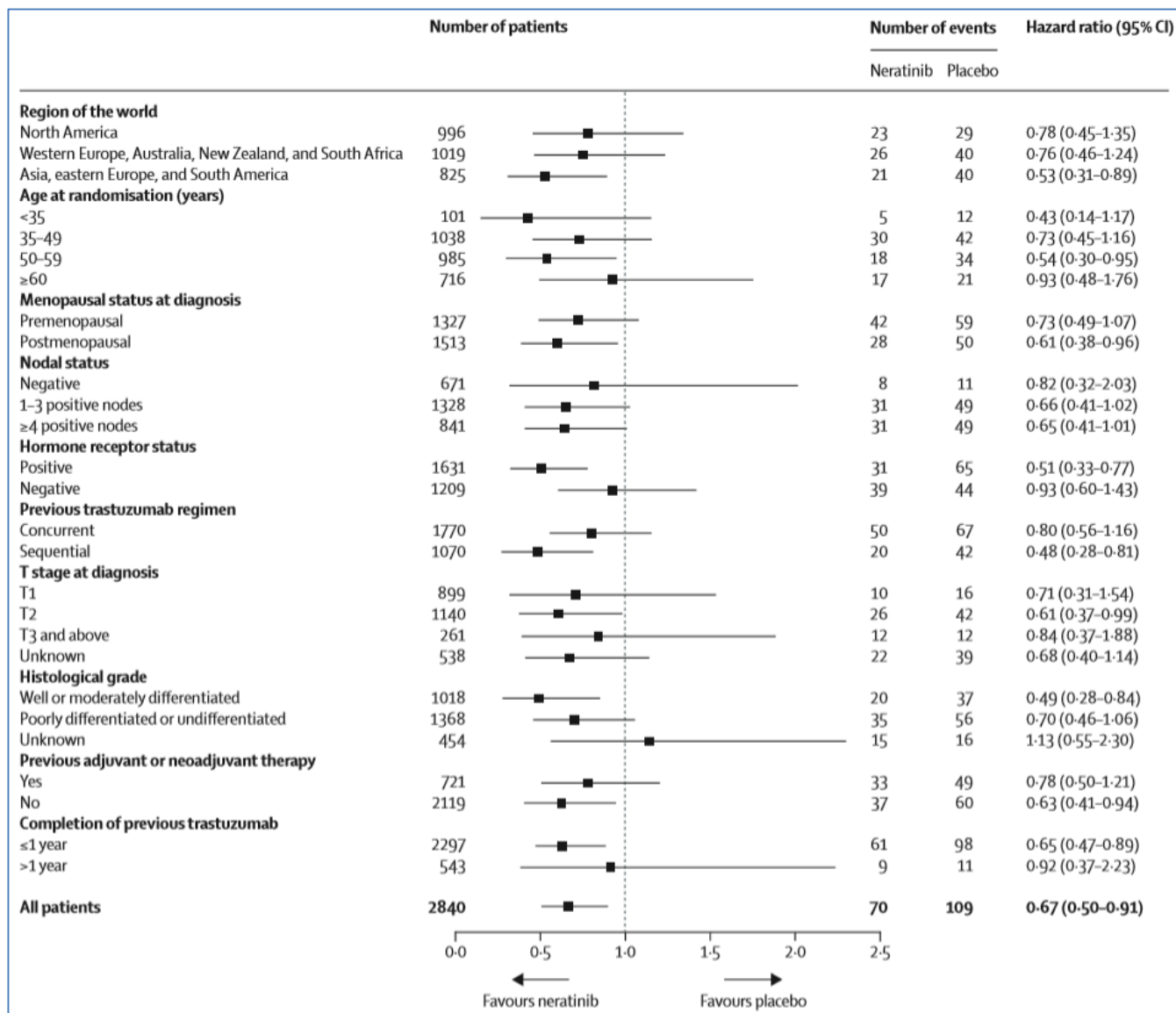
Źródło: #badania Ejlersen 2019, Gnant 2018; ^Chan 2016, ^^Chia 2017; IDFS - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. invasive-diseasefree survival); * obliczono na podstawie dostępnych danych

Dodatkowe informacje dotyczące zaobserwowanych zdarzeń IDFS w populacji ITT, w podziale w zależności od lokalizacji nawrotu choroby inwazyjnej, przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.5.2.2.

Analiza dodatkowych podgrup

Na podstawie publikacji Chan 2016 w 2-letnim okresie obserwacji, odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia IDFS w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do placebo, dla podgrupy chorych m.in.: pochodzących z Azji, Wschodniej Europy i Ameryki Południowej: HR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,89); w wieku 50 – 59 lat: HR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,95); po menopauzie: HR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,96); z dodatnim statusem receptorów hormonalnych: HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,77); leczonych wcześniej trastuzumabem w sekwencyjnym schemacie: HR = 0,48 (95% CI: 0,28; 0,81); ze stadium zaawansowania guza T2: HR = 0,61 (95% CI: 0,37; 0,99); z dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanym histologicznie guzem: HR = 0,49 (95% CI: 0,28; 0,84); bez wcześniejszej terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowe: HR = 0,63 (95% CI: 0,41; 0,94); u których zakończono wcześniejsze leczenie trastuzumabem w ciągu roku: HR = 0,65 (95% CI: 0,47; 0,89).

Wykres 1. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne, 2-letni okres obserwacji, NER vs PBO; badanie ExteNET (Chan 2016).



Przerzuty do węzłów chłonnych (ang. nodal status); Status receptora hormonalnego dodatni i ujemny (ang. hormone receptor status Positive Negative); Schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem (ang. previous adjuvant or neoadjuvant therapy); Status guza (ang. T stage at diagnosis); Histopatologiczny obraz guza: dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany, słabo zróżnicowany lub niezróżnicowany lub nieznan (ang. Histological grade: Well or moderately differentiated, Poorly differentiated or undifferentiated Unknown); Wcześniejsza adjuwantowa lub neoadjuwantowa terapia (ang. Completion of previous trastuzumab)

Na podstawie publikacji **Martin 2017** w 5-letnim okresie obserwacji, odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia IDFS w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do placebo, dla podgrupy chorych m.in.: pochodzących z Azji, Wschodniej Europy i Ameryki Południowej, HR = 0,61 (95% CI: 0,39; 0,93): z ≥ 4 zajętejmi węzłami chłonnymi: HR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,96); w stadium zaawansowania guza T2: HR = 0,63 (95% CI: 0,43; 0,92); ze słabo zróżnicowanym lub niezróżnicowanym histopatologicznie guzem: HR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,97); po radioterapii: HR = 0,73 (95% CI: 0,56; 0,94); bez wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego: HR = 0,73 (0,53; 0,99); u których zakończono wcześniejsze leczenie trastuzumabem w ciągu roku: HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,90).

Analizę dodatkowych podgrup, wyróżnionych w ramach populacji pacjentek rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem, szczegółowo zamieszczono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.5.2.4.

Wykres 2. Przeżycie wolne of choroby inwazyjnej, analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne, 5-letni okres obserwacji, NER vs PBO, badanie ExteNET (Martin 2017).

	Events (n)/patients (N)			Hazard ratio (95% CI)	Test of interaction p value (two-sided)
	Neratinib group	Placebo group			
Region of the world					
North America	40/519	46/477		0.84 (0.55-1.28)	0.590
Western Europe, Australia, and South Africa	43/487	63/532		0.78 (0.52-1.14)	
Asia, eastern Europe, and South America	33/414	54/411		0.61 (0.39-0.93)	
Age at randomisation (years)					
<35	7/46	15/55		0.49 (0.19-1.15)	0.544
35-49	47/523	59/515		0.80 (0.54-1.17)	
50-59	31/497	48/488		0.65 (0.41-1.01)	
≥60	31/354	41/362		0.85 (0.53-1.36)	
Menopausal status at diagnosis					
Premenopausal	60/663	81/664		0.74 (0.53-1.04)	0.891
Postmenopausal	56/757	82/756		0.72 (0.51-1.01)	
Nodal status*					
Negative	14/335	19/336		0.83 (0.41-1.65)	0.844
1-3 positive nodes	55/664	74/664		0.75 (0.53-1.06)	
≥4 positive nodes	47/421	70/420		0.67 (0.46-0.96)	
Hormone receptor status*					
Positive	59/816	100/815		0.60 (0.43-0.83)	0.063
Negative	57/604	63/605		0.95 (0.66-1.35)	
Previous trastuzumab regimen*					
Concurrent	73/884	101/886		0.76 (0.56-1.03)	0.666
Sequential	43/536	62/534		0.69 (0.47-1.02)	
Race					
Asian	14/188	26/197		0.55 (0.28-1.04)	0.573
White	99/1165	130/1135		0.77 (0.59-1.00)	
Black or other	3/67	7/88		0.61 (0.13-2.21)	
T stage at diagnosis					
T1	20/440	25/459		0.88 (0.48-1.57)	0.715
T2	45/585	69/555		0.63 (0.43-0.92)	
T3 and above	15/144	18/117		0.69 (0.34-1.37)	
Unknown	36/251	51/289		0.83 (0.54-1.27)	
Histology grade					
Well or moderately differentiated	41/537	48/481		0.78 (0.51-1.18)	0.850
Poorly differentiated or undifferentiated	56/670	86/698		0.69 (0.49-0.97)	
Unknown	19/213	29/241		0.81 (0.45-1.44)	
Surgery type					
Lumpectomy only	26/468	46/511		0.63 (0.39-1.02)	0.414
Mastectomy	90/951	117/908		0.76 (0.58-1.00)	
Prior radiotherapy					
Yes	96/1130	137/1150		0.73 (0.56-0.94)	0.893
No	20/290	26/270		0.78 (0.43-1.39)	
Prior neoadjuvant therapy					
Yes	48/342	69/379		0.78 (0.54-1.13)	0.690
No	68/1078	94/1041		0.73 (0.53-0.99)	
Completion of prior trastuzumab					
≤1 year	99/1152	145/1145		0.70 (0.54-0.90)	0.406
>1 year	17/268	18/275		1.00 (0.51-1.94)	
All patients				0.73 (0.57-0.92)	

Przerzuty do węzłów chłonnych (ang. nodal status); Status receptora hormonalnego dodatni i ujemny (ang. hormone receptor status Positive Negative); Schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem (ang. previous adjuvant or neoadjuvant therapy); Status guza (ang. T stage at diagnosis); Histopatologiczny obraz guza: dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany, słabo zróżnicowany lub niezróżnicowany lub nieznyany (ang. Histological grade: Well or moderately differentiated, Poorly differentiated or undifferentiated Unknown) - wcześniejsza adjuwantowa lub neoadjuwantowa terapia (ang. Completion of previous trastuzumab)

❖ Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dla przeżycia całkowitego nie zostały przedstawione, ponieważ w próbie ExteNET nie osiągnięto założonej liczby zdarzeń zapewniających wiarygodną analizę (założone 248). W badaniu Martin 2017 w 5-letnim okresie obserwacji, odnotowano łącznie 121 zgonów (nie podano liczby zdarzeń w analizowanych grupach z uwagi na trwające zaślepienie wyników), z czego 102 (84,3%) nastąpiło w wyniku progresji choroby, natomiast 19 (15,7%) z innych powodów.

Tabela 18. Zgony w podziale na przyczynę, badanie ExteNET (Martin 2017)

Przyczyna zgonu	Liczba zgonów, n (%*)
Zgony ogółem	121
Progresja choroby	102 (84,3%)
Nieznana przyczyna	8 (6,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

❖ Przeżycie wolne od choroby DFS-DCIS (ang. disease-free survival), z uwzględnieniem raka przewodowego piersi in situ DCIS (ang. ductal carcinoma in situ)

Populacja ITT

Dane odnośnie przeżycia wolnego od choroby (DFS-DCIS) po 2-letnim oraz 5-letnim okresie obserwacji zostały zaczerpnięte z publikacji Chan 2016 oraz Martin 2017. Z publikacji Chan 2016 przedstawiono wyniki dla populacji ITT, jak również wyniki dla populacji aITT (pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi i poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem – populacja po wprowadzeniu poprawki do protokołu), natomiast z publikacji Martin 2017 dla populacji ITT. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Odsetek przeżycia wolnego od choroby był wyższy w grupie otrzymującej neratynib w porównaniu do placebo: w populacji ITT 93,9% vs 91,0% w okresie 2 letnim obserwacji, 89,7% vs 86,8% w okresie 5 letnim obserwacji, natomiast w populacji aITT 92,9% vs 89,2% w okresie 2 letnim obserwacji. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami w populacji ITT osiągnęła istotność statystyczną, w okresie 2 letnim obserwacji HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,84), p = 0,0017, w okresie 5 letnim obserwacji HR = 0,71 (95%CI: 0,46; 0,89), p = 0,0035.

Tabela 19. Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS), NER vs PBO, badanie ExteNET (Chan 2016, Martin 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER		PBO		HR (95%CI), p
		n/N (%)	% DFS-DCIS (95% CI)	n/N (%)	% DFS-DCIS (95% CI)	
Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS)	Populacja ITT					
	2 lata*	bd./1420	93,9% (92,4%; 95,2%)	bd./1420	91,0% (89,3%; 92,5%)	0,63 (0,46; 0,84), p = 0,0017
	5 lat**	bd./1420	89,7% (87,8%; 91,3%)	bd./1420	86,8% (84,8%; 88,6%)	0,71 (0,56; 0,89), p = 0,0035
	Populacja aITT					
	2 lata*	bd.	92,9% (bd.)	bd.	89,2% (bd.)	0,62 (0,44; 0,86), p = 0,0044

Źródło: *Chan 2016; **Martin 2017; DFS-DCIS - przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival), z uwzględnieniem raka przewodowego piersi in situ DCIS (ang. ductal carcinoma in situ); ITT - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat); aITT - populacja zdefiniowana jako pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi i poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem (ang. amended intention-to-treat)

Podgrupa chorych z nowotworem HR+

Dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby (DFS-DCIS), po 2 i po 5 latach obserwacji, dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem zaprezentowano na podstawie plakatu konferencyjnego **Gnant 2018**. Dane w populacji pacjentek z nowotworem z ekspresją receptorów hormonalnych HR+, zamieszczono na podstawie doniesienia konferencyjnego **Chia 2017**.

Tabela 20. Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS) NER vs PBO, badanie ExteNET (Gnant 2018, Chia 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER, n	PBP, n	Różnica w odsetku chorych uzyskujących TDR, NER vs PBO [p.p.]	HR (95% CI), p
Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS)	Podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem NER w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem				
	po 2 latach [^]	26	60	-	0,45 (0,28; 0,71), p < 0,001
	po 5 latach [^]	52	95	-	0,55 (0,39; 0,77), p < 0,001
	Populacja chorych z nowotworem HR+				
	po 2 latach ^{^^}	-	-	4,8	0,45 (0,29; 0,69); p < 0,001
po 5 latach ^{^^}	-	-	5,1	0,57 (0,42; 0,79); p < 0,001	

Źródło: [^]Gnant 2018; ^{^^}Chia 2017; DFS-DCIS - przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival), z uwzględnieniem raka przewodowego piersi in situ DCIS (ang. ductal carcinoma in situ)

❖ Czas do odległego nawrotu raka piersi TDR (ang. time to distant recurrence)

Populacja ITT

Wskaźnik dla TDR po 2-latach obserwacji, w grupie pacjentek leczonych neratynibem wynosił 95,4% w porównaniu do grupy placebo 93,9%, a różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,71 (95% CI: 0,50; 1,00), p = 0,054. Wskaźnik dla TDR po 5-latach obserwacji w grupie pacjentek NER wynosił 91,8% w porównaniu do grupy PBO 90,3%, a różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie, HR = 0,79 (95% CI: 0,60; 1,03), p = 0,078. Wyniki dla punktu końcowego czas do odległego nawrotu raka piersi po 2 latach i 5 latach od momentu randomizacji w populacji ITT zostały zamieszczone w poniższej w tabeli.

Tabela 21. Czas do odległego nawrotu (TDR) od momentu randomizacji, NER vs PBO, badanie ExteNET (Chan 2016, Martin 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER		PBO		HR (95%CI), p
		n/N (%)	% TDR (95% CI)	n/N (%)	% TDR (95% CI)	
Czas do odległego nawrotu (TDR)	Populacja ITT					
	po 2 latach*	bd	95,4% (94,1%; 96,5%)	bd	93,9% (92,4; 95,0)	0,71 (0,50; 1,00), p = 0,054
	po 5 latach**	bd./1420	91,8% (90,1%; 93,3%)	bd./1420	90,3% (88,5%; 91,8%)	0,79 (0,60; 1,03), p = 0,07

Źródło: *Chan 2016; **Martin 2017; TDR - czas do odległego nawrotu (ang. time to distant recurrence); ITT - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)

Podgrupa chorych z nowotworem HR+

Dane dotyczące czasu do odległego nawrotu raka piersi (TDR) po 2 i po 5 latach obserwacji, dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem zaprezentowano na podstawie plakatu konferencyjnego **Gnant 2018**. Dane w populacji pacjentek z nowotworem HR+ zamieszczono na podstawie doniesienia konferencyjnego **Chia 2017**.

Tabela 22. Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR), NER vs PBO, badanie ExteNET (Gnant 2018, Chia 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER, n	PBP, n	Różnica w odsetku chorych uzyskujących TDR, NER vs PBO [p.p.]	HR (95% CI), p
Czas do odległego nawrotu (TDR)	Podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem NER w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem				
	po 2 latach [^]	20	40	-	0,53 (0,30; 0,89), p = 0,017
	po 5 latach [^]	41	72	-	0,58 (0,39; 0,85), p = 0,005

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER, n	PBP, n	Różnica w odsetku chorych uzyskujących TDR, NER vs PBO [p.p.]	HR (95% CI), p
Populacja chorych z nowotworem HR+					
	po 2 latach ^{^^}	-	-	2,9	0,52 (0,31; 0,85), p = 0,01
	po 5 latach ^{^^}	-	-	3,8	0,61 (0,42; 0,86), p = 0,006

Źródło: [^]Gnant 2018; ^{^^}Chia 2017; TDR - czas do odległego nawrotu (ang. time to distant recurrence)

❖ Przeżycie wolne od odległej choroby DDFS (ang. distant diseasefree surviva)

Populacja ITT

Odsetek przeżycia bez odległej choroby (DDFS) po 2-latach obserwacji, w grupie pacjentek leczonych neratynibem wynosił 95,1% w porównaniu do grupy placebo 93,7%, a różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,75 (95% CI: 0,53; 1,04), p = 0,089. Po 5-latach obserwacji w grupie pacjentek odsetek przeżycia bez odległej choroby w grupie NER wynosił 91,6% w porównaniu do grupy PBO 89,9%, a różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie, HR = 0,78 (95% CI: 0,53; 1,04), p = 0,065. Wyniki dla punktu końcowego przeżycia bez odległej choroby po 2 latach i 5 latach w populacji ITT zostały zamieszczone poniższej w tabeli.

Tabela 23. Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS), NER vs PBO, badanie ExteNET (Chan 2016, Martin 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER		PBO		HR (95%CI), p
		n/N (%)	% DDFS (95% CI)	n/N (%)	% DDFS (95% CI)	
Populacja ITT						
Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS)	po 2 latach*	bd	95,1% (93,7%; 96,2%)	bd	93,7% (92,2%; 94,9%)	0,75 (0,53; 1,04), p = 0,089
	po 5 latach**	bd./1420	91,6% (89,8%; 93,1%)	bd./1420	89,9% (88,1%; 91,5%)	0,78 (0,53; 1,04), p = 0,065

Źródło: *Chan 2016; **Martin 2017; DDFS - przeżycie wolne od odległej choroby (ang. distant diseasefree surviva); ITT - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)

Podgrupa chorych z nowotworem HR+

Dane dotyczące przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS) po 2 i po 5 latach obserwacji, dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem zaprezentowano na podstawie plakatu konferencyjnego **Gnant 2018**. Dane w populacji pacjentek z nowotworem HR+ zamieszczono na podstawie doniesienia konferencyjnego **Chia 2017**.

Tabela 24. Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS), NER vs PBO, badanie ExteNET (Gnant 2018, Chia 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER, n	PBP, n	Różnica w odsetku chorych uzyskujących TDR, NER vs PBO [p.p.]	HR (95% CI), p	
Podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem NER w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem						
Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS)	po 2 latach [^]	21	42	-	0,53 (0,31; 0,88); p = 0,015	
	po 5 latach [^]	42	75	-	0,57 (0,39; 0,83), p = 0,003	
	Populacja chorych z nowotworem HR+					
	po 2 latach ^{^^}	-	-	-	3,1	0,52 (0,32; 0,84), p = 0,008
	po 5 latach ^{^^}	-	-	-	4,0	0,60 (0,42; 0,85); p = 0,004

Źródło: [^]Gnant 2018; ^{^^}Chia 2017; DDFS - przeżycie wolne od odległej choroby (ang. distant diseasefree surviva)

❖ Jakość życia związana ze zdrowiem HRQoL (ang. health-related quality of life)

W ramach badania ExteNET w publikacji Delaloge 2019 przeprowadzono ocenę jakości życia pacjentek, wykorzystując do tego celu kwestionariusze FACT-B (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) oraz EQ-5D (ang. Euro Quality of Life 5-Dimensions). Dane zbierano na początku badania, a następnie w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu. Ujemny wynik świadczył o pogorszeniu jakości życia w grupie neratynibu względem grupy placebo.

W populacji ITT zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie jakości życia wśród pacjentek leczonych neratynibem w porównaniu do placebo w ciągu pierwszego miesiąca badania. Istotnie statystycznie średnia różnica w punktacji w skali FACT-B specyficznej dla raka piersi wynosiła -2,9 pkt., a w skali EQ-5D (wskaźnik): -0,02. W dalszym okresie leczenia ocena jakości życia wracała do poziomu wyjściowego. W zakresie podskali FACT-B odnotowano nieznaczną poprawę w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do placebo w miesiącach 3-9, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Autorzy podkreślili, że okresowe, odwracalne pogorszenie jakości życia w pierwszym miesiącu leczenia może wynikać z częstego występowania biegunek. Wyniki oceny jakości życia przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.5.7.

Tabela 25. Średnie różnice zmian wyników punktacji w kwestionariuszach jakości życia i ich podskal w stosunku do wartości wyjściowych w 2-letnim okresie obserwacji NER vs PBO, badanie ExteNET (Delaloge 2019).

Punkt końcowy	1 miesiąc	3 miesiąc	6 miesiąc	9 miesiąc	12 miesiąc	
Populacja ITT						
Średnia zmiana HRQoL	FACT-B, MD (95% CI), p, NER vs PBO					
	N	2312	2071	1854	1583	1396
	Ogółem	-2,9 (-3,7; -2,0), p<0,0001	0,1 (-0,9; 1,1), p=0,8	-0,6 (-1,7; 0,6), p=0,32	-0,5 (-1,7; 0,8), p=0,47	-0,8 (-2,2; 0,6), p=0,24
	FACT-G	-3,2 (-3,9; -2,5), p<0,0001	-0,6 (-1,4; 0,2), p=0,14	-1,0 (-1,9; -0,1), p=0,03	-1,1 (-2,1; -0,1), p=0,04	-1,0 (-2,1; 0,1), p=0,08
	EQ-5D, MD (95% CI), NER vs PBO					
	N	2346	2092	1866	1601	1377
	Wskaźnik zdrowia (health index)	-0,02 (-0,03; -0,01); p=0,004	0,00 (-0,02; 0,01); p=0,51	0,00 (-0,02; 0,01); p=0,82	0,00 (-0,01; 0,02); p=0,96	0,00 (-0,01; 0,02); p=0,6
	Status zdrowia (health status)	-2,7 (-3,7; -1,7); p<0,0001	0,1 (-1,0; 1,2); p=0,85	-1,3 (-2,5; -0,2); p=0,03	-0,7 (-1,9; 0,6); p=0,3	-0,4 (-1,7; 1,00); p=0,59

Źródło: Delaloge 2019; HRQoL (ang. health-related quality of life); FACT-G - skala główna (ang. FACT-general)

❖ Nawroty do OUN (CNSR) (ang. central nervous system recurrence)

Populacja ITT

Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotów do OUN po 2-letnich obserwacji, było mniejsze w grupie neratynibu w porównaniu do placebo: 0,91% vs 1,25%, a różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. Po 5-letnich obserwacji skumulowana częstość nawrotów do OUN w grupie NER wynosiła 1,3% w porównaniu do grupy PBO 1,8%, a różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktu końcowego częstość nawrotów do OUN (CNSR) po 2 latach i 5 latach w populacji ITT zostały zamieszczone poniżej w tabeli.

Tabela 26. Skumulowana częstość nawrotów do OUN (CNSR), NER vs PBO, badanie ExteNET (Chan 2016)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER, % (95%CI)	PBP, % (95%CI)	Wartość p
Skumulowana częstość nawrotów do OUN (CNSR)	Populacja ITT			
	po 2 latach*	0,91% (0,49; 1,95)	1,25% (0,75; 1,99)	p = 0,44
	po 5 latach*	1,3% (0,8%; 2,1%)	1,8% (1,2%; 2,7%)	p = 0,333

Źródło: *Chan 2016; CNSR - nawroty do OUN (ang. central nervous system recurrence); ITT - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)

Podgrupa chorych z nowotworem HR+

Dane dotyczące skumulowanej częstości nawrotów do OUN po 2 i po 5 latach obserwacji, dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, zaprezentowano na podstawie plakatu konferencyjnego **Gnant 2018**.

Tabela 27. Skumulowana częstość nawrotów do OUN (CNSR); NER vs PBO, badanie ExteNET (Gnant 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER skumulowany %	PBO skumulowany %	Wartość p
Skumulowana częstość nawrotów do OUN (CNSR)	Podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem NER w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem			
	po 2 latach [^]	0,34% 2 zdarzenia	1,01% 6 zdarzeń	p = 0,187
	po 5 latach [^]	0,69% 4 zdarzenia	2,09% 12 zdarzeń	p = 0,055

Źródło: [^]Gnant 2018; CNSR - nawroty do OUN (ang. central nervous system recurrence)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale wyniki analizy bezpieczeństwa z badania ExteNET opisano na podstawie publikacji Chan 2016, Martin 2017, Mortimer 2019 oraz plakatu konferencyjnego Gnant 2018. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa znajdują się AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.6.

❖ Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. Serious Adverse Events) obserwowano w grupie NER w porównaniu do PBO. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono biegunkę (1,6% vs 0,1%), wymioty (0,9% vs 0,1%) oraz odwodnienie (0,6% vs 0,1%), które istotnie statystycznie częściej były zgłaszane przez chorych w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do placebo. Odnotowano 4 zgony w grupie NER i 3 w grupie PBO, ale żaden z odnotowanych zgonów nie został uznany za związany z leczeniem.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane NER vs PBO; badanie ExteNET (Chan 2016, Martin 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER, n/N (%)*	PBO, n/N (%)*	RR (95% CI)*	RD (95%CI)*
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
SAEs ogółem	2 lata [^]	103/1408 (7,3%)	85/1408 (6,0%)	1,21 (0,92; 1,60) p = 0,1750	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1740
Biegunka		22/1408 (1,6%)	1/1408 (0,1%)	22,00 (2,97; 162,99) p = 0,0025	0,01 (0,01; 0,02) NNH = 68 (47; 121) p < 0,0001
Wymioty		12/1408 (0,9%)	1/1408 (0,1%)	12,00 (1,56; 92,16) p = 0,0169	0,01 (0,00; 0,01) NNH = 128 (79; 356) p = 0,0022
Odwodnienie		9/1408 (0,6%)	1/1408 (0,1%)	9,00 (1,14; 70,94) p = 0,0370	0,01 (0,00; 0,01) NNH = 176 (100; 774) p = 0,0112

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95%CI)*
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
Ogółem	2 lata [^]	372/1408 (26,4%)	72/1408 (5,1%)	5,17 (4,06; 6,58) p < 0,0001	0,21 (0,19; 0,24) NNH = 5 (5; 6) p < 0,0001
Biegunka		237/1408 (16,8%)	3/1408 (0,2%)	79,00 (25,36; 246,11) p < 0,0001	0,17 (0,15; 0,19) NNH = 7 (6; 7) p < 0,0001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu					
Zgony ogółem	2 lata [^]	4/1408 (0,3%)	3/1408 (0,2%)	1,33 (0,30; 5,95) p = 0,7061	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7051
Nieustalona przyczyna zgonu		2/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,05) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Pierwotny guz mózgu		1/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,58) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Ostra białaczka szpikowa		1/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,58) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Krwotok mózgowy		0/1408 (0,0%)	1/1408 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Zawał mięśnia sercowego		0/1408 (0,0%)	1/1408 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Rak żołądka		0/1408 (0,0%)	1/1408 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Pozostałe zdarzenia niepożądane					
Wydłużenie odstępu QT	2 lata [^]	43/1408 (3,1%)	93/1408 (6,6%)	0,53 (0,38; 0,74) p = 0,0002	-0,03 (-0,05; -0,02) NNT = 32 (22; 67) p = 0,0001
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (≥ 2 stopnia)		19/1408 (1,3%)	15/1408 (1,1%)	1,27 (0,65; 2,48) p = 0,4911	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4900
Śródmiąższowa choroba płuc		2/1408 (0,1%)	1/1408 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,03) p = 0,5712	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5635
Zapalenie płuc		1/1408 (0,1%)	1/1408 (0,1%)	1,00 (0,06; 15,97) p = 1,0000	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Zwłóknienie płuc		1/1408 (0,1%)	2/1408 (0,1%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5712	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5635
Dodatkowy nowotwór (złośliwy, łagodny, nieokreślony)		11/1408 (0,8%)	11/1408 (0,8%)	1,00 (0,43; 2,30) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Spontaniczne zdarzenia niepożądane					
Jakiegokolwiek AE	5 lat ^{^^}	62/1408 (4,4%)	72/1408 (5,1%)	0,86 (0,62; 1,20) p = 0,3766	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3760

Źródło: [^]Chan 2016; ^{^^}Martin 2017; AEs - zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events); SAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events); * obliczono na podstawie dostępnych danych.

❖ Poszczególne zdarzenia niepożądane zdarzenia niepożądane AEs (ang. Adverse Events) w stopniu 1,2 i ≥3

Większość zdarzeń niepożądanych w stopniu 1-2 występowała częściej w grupie NER w porównaniu do grupy PBO. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie NER jak i PBO należały: biegunka, nudności oraz zmęczenie. Podobnie, większość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia częściej odnotowywano w grupie

pacjentów leczonych neratynibem w porównaniu do placebo. Jedynie w przypadku bólów stawów częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była niższa w grupie NER w porównaniu do PBO, ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie. Biegunka była najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia (39,9%) w grupie neratynibu oraz w grupie placebo. Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u < 4% pacjentek w grupie neratynibu oraz < 1% pacjentek w grupie placebo.

Tabela 29. Poszczególne zdarzenia niepożądane AEs (ang. Adverse Events) w stopniu 1,2 i ≥ 3 , NER vs PBO, badanie ExteNET (Chan 2016).

Punk końcowy	Zdarzenia niepożądane stopnia 1-2				Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3			
	NER, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95%CI)*	NER, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95%CI)*
Biegunka	781/1408 (55,5%)	476/1408 (33,8%)	1,64 (1,50; 1,79) p < 0,0001	0,22 (0,18; 0,25), NNH = 5 (4; 6), p < 0,0001	562/1408 (39,9%)	23/1408 (1,6%)	24,43 (16,21; 36,83) p < 0,0001	0,38 (0,36; 0,41), NNH = 3 (3; 3), p < 0,0001
Nudności	579/1408 (41,1%)	301/1408 (21,4%)	1,92 (1,71; 2,16) p < 0,0001	0,20 (0,16; 0,23), NNH = 6 (5; 7), p < 0,0001	26/1408 (1,8%)	2/1408 (0,1%)	13,00 (3,09; 54,67) p = 0,0005	0,02 (0,01; 0,02), NNH = 59 (42; 103), p < 0,0001
Zmęczenie	359/1408 (25,5%)	276/1408 (19,6%)	1,30 (1,13; 1,49) p = 0,0002	0,06 (0,03; 0,09), NNH = 17 (12; 36), p = 0,0002	23/1408 (1,6%)	6/1408 (0,4%)	3,83 (1,57; 9,39) p = 0,0033	0,01 (0,00; 0,02), NNH = 83 (52; 216), p = 0,0015
Wymioty	322/1408 (22,9%)	107/1408 (7,6%)	3,01 (2,45; 3,70) p < 0,0001	0,15 (0,13; 0,18), NNH = 7 (6; 8) p < 0,0001	47/1408 (3,3%)	5/1408 (0,4%)	9,40 (3,75; 23,56) p < 0,0001	0,03 (0,02; 0,04), NNH = 34 (26; 51), p < 0,0001
Bóle brzucha	314/1408 (22,3%)	141/1408 (10,0%)	2,23 (1,85; 2,68) p < 0,0001	0,12 (0,10; 0,15), NNH = 9 (7; 11) p < 0,0001	24/1408 (1,7%)	3/1408 (0,2%)	8,00 (2,41; 26,51) p = 0,0007	0,01 (0,01; 0,02), NNH = 68 (46; 130), p < 0,0001
Ból głowy	269/1408 (19,1%)	269/1408 (19,1%)	1,00 (0,86; 1,16) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03), p = 1,0000	8/1408 (0,6%)	6/1408 (0,4%)	1,33 (0,46; 3,83) p = 0,5934	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,5920
Bóle w nadbrzuszu	201/1408 (14,3%)	93/1408 (6,6%)	2,16 (1,71; 2,73) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,10), NNH = 14 (11; 19), p < 0,0001	11/1408 (0,8%)	3/1408 (0,2%)	3,67 (1,03; 13,11) p = 0,045	0,01 (0,00; 0,01), NNH = 176 (92; 2039), p = 0,0319
Wysypka	205/1408 (14,6%)	100/1408 (7,1%)	2,05 (1,63; 2,57) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,10), NNH = 14 (11; 20), p < 0,0001	5/1408 (0,4%)	0/1408 (0,0%)	11,00 (0,61; 198,74) p = 0,1044	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,0407
Obniżony apetyt	166/1408 (11,8%)	40/1408 (2,8%)	4,15 (2,96; 5,81) p < 0,0001	0,09 (0,07; 0,11), NNH = 12 (10; 15), p < 0,0001	3/1408 (0,2%)	0/1408 (0,0%)	7,00 (0,36; 135,39) p = 0,1979	0,00 (0,00; 0,00), p = 0,1329
Skurcze mięśni	157/1408 (11,2%)	44/1408 (3,1%)	3,57 (2,58; 4,94) p < 0,0001	0,08 (0,06; 0,10), NNH = 13 (11; 17), p < 0,0001	1/1408 (0,1%)	1/1408 (0,1%)	1,00 (0,06; 15,97) p = 1,0000	0,00 (0,00; 0,00), p = 1,0000
Zawroty głowy	143/1408 (10,2%)	125/1408 (8,9%)	1,14 (0,91; 1,44) p = 0,2482	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,2476	3/1408 (0,2%)	3/1408 (0,2%)	1,00 (0,20; 4,95), p = 1,0000	0,00 (0,00; 0,00), p = 1,0000
Ból stawów	84/1408 (6,0%)	158/1408 (11,2%)	0,53 (0,41; 0,69) p < 0,0001	-0,05 (-0,07; -0,03), NNT = 20 (14; 32), p < 0,0001	2/1408 (0,1%)	4/1408 (0,3%)	0,50 (0,09; 2,73) p = 0,4231	0,00 (0,00; 0,00), p = 0,4137

Źródło: Chan 2016; * obliczono na podstawie dostępnych danych; AEs - zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events); RR - ryzyko względne (z ang. Relative Risk); RD - różnica ryzyka (z ang. Risk Difference) * obliczono na podstawie dostępnych danych; RR RD - NNH - Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. Number Needed to Harm)

❖ Poszerzona analiza bezpieczeństwa - biegunka

W dodatkowej, poszerzonej analizie bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądanego w postaci biegunki (publikacja Mortimer 2019) odnotowano istotnie częstsze występowanie uporczywej biegunki wśród pacjentów leczonych neratynibem 68/1408 (4,8%) w porównaniu do grupy placebo 15/1408 (1,1%), RR = 4,53 (95% CI: 2,60; 7,89), $p < 0,0001$. Ponadto, odnotowano istotnie statystycznie częstszą konieczność hospitalizacji, przerwania leczenia, przerwania badania, redukcji dawkowania i wstrzymania dawki leku w związku z biegunką wśród pacjentów otrzymujących neratynib w porównaniu z chorymi leczonymi placebo. Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.6.9.

Podgrupa chorych z nowotworem HR+

Wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem przedstawiono na podstawie doniesienia konferencyjnym Gnant 2018 (plakat). W tej podgrupie chorych uwzględniono 1319 pacjentek (662 vs 657, NER vs PBO). Mediana czasu leczenia wśród tych chorych wyniosła 11,5 miesiąca w grupie neratynibu, oraz 11,9 miesiąca w grupie placebo. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było występowanie biegunki w 3 stopniu nasilenia, a ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe u chorych otrzymujących neratynib w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo: RR=36,58 (95% CI: 17,40; 76,90), $p < 0,0001$, NNH = 3 (3; 3) $p < 0,0001$. W ramieniu neratynibu odnotowano również istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej zdarzenia prowadzące do redukcji dawki leku (30,7% vs 2,0%) oraz prowadzące do wstrzymania leczenia (42,3% vs 11,4%) – ryzyko względne wystąpienia tych zdarzeń w grupie neratynibu wobec grupy kontrolnej wyniosło odpowiednio 15,50 (95% CI: 8,94; 26,87), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 4) oraz 3,71 (95% CI: 2,94; 4,67), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 4). Nie odnotowano istotnie statystycznych różnic między grupami w częstości występowania nudności oraz zmęczenia (oba zdarzenia w 3 stopniu nasilenia).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Nerlynx

Dzieci i młodzież - stosowanie produktu leczniczego Nerlynx u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu raka piersi. Produktu leczniczego Nerlynx nie należy stosować u dzieci w wieku do 18 lat. Bezpieczeństwo stosowania leku Nerlynx i jego skuteczność nie były badane w tej grupie wiekowej. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi.

Osoby w podeszłym wieku - w badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004), średnia wieku wynosiła 52 lata w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx, 1236 pacjentów w wieku < 65 lat, 172 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z których 25 było w wieku ≥ 75 lat. Częstość przerywania leczenia wskutek wystąpienia działań niepożądanych była wyższa w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do grupy pacjentów w wieku < 65 lat. W grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx wartości te wynosiły odpowiednio 44,8% i 25,2%. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła 7,0% wobec 5,7% pacjentów (w wieku < 65 lat) oraz 9,9% wobec 8,1% pacjentów (w wieku ≥ 65 lat). Ciężkie działania niepożądane, najczęściej zgłaszane w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, obejmowały wymioty (2,3%), biegunkę (1,7%), odwodnienie organizmu (1,2%) oraz niewydolność nerek (1,2%). Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia były przyczyną hospitalizacji w grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu do grupy otrzymującej placebo u 6,3% wobec 4,9% pacjentów w wieku < 65 lat oraz 8,7% wobec 8,1% pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Wpływ rasy - w badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004), częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych” wg klasyfikacji układów i narządów była wyższa u pacjentów rasy azjatyckiej leczonych produktem leczniczym Nerlynx niż u pacjentów rasy kaukaskiej (56,4% wobec 34,5%), lecz porównywalna u pacjentów otrzymujących placebo (24,9% wobec 22,8%). Na podstawie zsumowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla 1710 pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx w monoterapii stwierdzono większą częstość występowania

toksyczności dermatologicznej u pacjentów rasy azjatyckiej (57,1%) w porównaniu do pacjentów rasy kaukaskiej (34,6%). W analizie zsumowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania większość zdarzeń TEAE w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych” wg klasyfikacji układów i narządów u pacjentów rasy azjatyckiej była stopnia 1. (43,3%) i stopnia 2. (12,3%); u pacjentów rasy kaukaskiej częstość występowania zdarzeń stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 25,6% i 7,8%. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3. była podobna u pacjentów rasy azjatyckiej i kaukaskiej (1,6% wobec 1,0%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w kategorii „Zaburzenia skóry” wg klasyfikacji układów i narządów pomiędzy podgrupami pacjentów rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Najczęstszymi zdarzeniami TEAE w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych” wg klasyfikacji układów i narządów, które występowały częściej u pacjentów rasy azjatyckiej niż u pacjentów rasy kaukaskiej były wysypka (29,4% wobec 13,5%), zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej (9,9% wobec 1,0%) i trądzikopodobne zapalenie skóry (6,0 wobec 1,0%).

Dodatkowe publikacje na podstawie opinii ekspertów

W opinii ekspert wskazał 2 publikacje File 2020 i Jerez 2020, które są publikacjami poglądowymi na temat terapii we wczesnym raku piersi HER2 dodatnim.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Nerlynx

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały biegunkę (93,6%) o różnym stopniu nasilenia, nudności (42,5%), uczucie zmęczenia (27,3%), wymioty (26,8%), ból brzucha (22,7%), wysypkę (15,4%), zmniejszony apetyt (13,7%), ból w górnej części brzucha (13,2%), zapalenie jamy ustnej (11,2%) oraz skurcze mięśni (10,0%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 były biegunka (stopnia 3.: 36,9% i stopnia 4.: 0,2%) oraz wymioty (stopnia 3.: 3,4% i stopnia 4.: 0,1%).

Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie obejmowały biegunkę (1,9%), wymioty (1,3%), odwodnienie organizmu (1,1%), nudności (0,5%), wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (0,4%), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (0,4%), ból brzucha (0,3%), uczucie zmęczenia (0,3%) oraz zmniejszenie apetytu (0,2%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Nerlynx

W trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx zgłaszano biegunkę. Biegunka może mieć ciężki przebieg i doprowadzić do odwodnienia organizmu. Ogólnie biegunka występuje na wczesnym etapie leczenia, w ciągu pierwszego lub drugiego tygodnia przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx, i może nawracać.

Pacjentów należy poinformować o konieczności wdrożenia leczenia profilaktycznego z zastosowaniem leków przeciwbiegunkowych w momencie przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Nerlynx oraz regularnego dawkowania leków przeciwbiegunkowych w okresie pierwszych 1-2 miesięcy leczenia produktu leczniczego Nerlynx, aby utrzymać wydalanie na poziomie 1-2 stolców na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są w większym stopniu narażeni na niewydolność nerek i odwodnienie organizmu, co może stanowić powikłanie biegunki. Należy uważnie monitorować stan pacjentów w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z istotnymi przewlekłymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, którym towarzyszy biegunka jako podstawowy objaw, nie zostali włączeni do badania głównego. Należy uważnie monitorować stan pacjentów z takimi zaburzeniami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są w większym stopniu narażeni na powikłania w postaci odwodnienia organizmu w przypadku wystąpienia biegunki. Należy uważnie monitorować stan pacjentów z takimi zaburzeniami

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) występuje około 3-krotny wzrost narażenia na neratynib.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx zaobserwowano występowanie hepatotoksyczności. Wyniki testów wątrobowych, z uwzględnieniem stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz stężenia bilirubiny całkowitej, należy kontrolować w 1-tygodniowych odstępach, następnie raz w miesiącu w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia i co 6 tygodni w późniejszym okresie leczenia lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

U pacjentów, u których wystąpi biegunka o nasileniu \geq stopnia 3., wymagająca leczenia z zastosowaniem dożylnego podawania płynów, lub jakiegokolwiek objawy hepatotoksyczności, np. nasilenie uczucia zmęczenia, nudności, wymioty, żółtaczka, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha bądź tkliwość, gorączka, wysypka, eozynofilia, należy przeprowadzić ocenę pod kątem zmian w wynikach testów wątrobowych. W czasie oceny hepatotoksyczności należy również zebrać wyniki dotyczące stężenia poszczególnych frakcji bilirubiny i czasu protrombinowego.

Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem aktywności receptora HER2. Produkt leczniczy Nerlynx nie był badany u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) poniżej dolnej granicy normy lub z istotnymi chorobami serca. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka kardiologicznego należy monitorować czynności serca, z uwzględnieniem oceny LVEF, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej (PPI) i antagonistami receptora H2. Po przyjęciu dawki produktu leczniczego zobojętniającego kwas żołądkowy należy zachować odstęp czasowy co najmniej 3 godzin przed przyjęciem dawki produktu leczniczego Nerlynx.

Neratynib może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom w okresie ciąży.

Leczenie produktem leczniczym Nerlynx wiąże się z występowaniem zaburzeń skóry i tkanek podskórnych. Należy uważnie monitorować pacjentów z objawowymi zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp ze względu na ryzyko zwiększonego narażenia na neratynib.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx należy unikać spożywania soku grejfrutowego.

Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

Wnioskodawca przedstawił informacje dotyczących bezpieczeństwa dla neratynibu (Nerlynx) zamieszczone na stronach internetowych URPL, FDA i EMA w rozdz. 7 AKL.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa neratynibu (Nerlynx) stosowanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi HER2+, z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), zajętymi węzłami chłonnymi lub brakiem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym, którzy zakończyli leczenie uzupełniające anty-HER2 w okresie roku poprzedzającego rozpoczęcie terapii neratynibem..

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 1 wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy ExteNET, z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania neratynibu z placebo, w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+, po wcześniejszej terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab. Populację ITT poddaną randomizacji, stanowiło 2840 osób, w tym 1420 przydzielonych do grupy neratynibu oraz 1420 przydzielonych do grupy placebo (randomizacja w stosunku 1:1). Zaplanowane leczenie ukończyło 860 (61,1%) pacjentek w grupie neratynibu oraz 1167 (82,9%) w grupie placebo, natomiast odpowiednio 548 (38,9%) oraz 241 (17,1%) pacjentek w obu grupach nie ukończyło zaplanowanego leczenia. Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów włączonych do badania ExteNET nie obejmowała pacjentów leczonych trastuzumabem w połączeniu z pertuzumabem. Populację bezpieczeństwa stanowiło 1408 chorych w każdej z grupy. Dane dla populacji docelowej dla niniejszego wniosku uzyskano z analizy podgrupy z badania ExteNET, dla której wyniki przedstawiono w postaci abstraktu i plakatu konferencyjnego. Badanie ExteNET opisane zostało w 4 publikacjach Chan 2016 (główna publikacja), Martin 2017 (uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji, analiza przeprowadzona po 5-letnim okresie

obserwacji), Delaloge 2019 (analiza jakości życia) oraz Mortimer 2019 (szczegółowa analiza dotycząca zdarzenia niepożądanego: biegunki). W badaniu ExteNET, w trakcie jego trwania, wprowadzono szereg poprawek do protokołu, w tym również poprawek zmieniających kryteria włączenia i wpływających na moc statystyczną badania, zatem wiarygodność uzyskanych wyników może być obarczona niepewnością.

Według rekomendacji NICE 2019 pacjenci mogą przyjmować pertuzumab razem z trastuzumabem w leczeniu uzupełniającym we wczesnym stadium raka piersi HER2-dodatni, jeśli mają zajęte węzły chłonne. Nie ma danych dotyczących stosowania neratynibu, po leczeniu skojarzonym pertuzumabem we wczesnym stadium raka piersi. Eksperti kliniczni ankietowani przez NICE wskazali, że leczenie adjuwantowe pertuzumabem nie jest dostępne dla osób z chorobą bez przerzutów do węzłów chłonnych i można rozważyć w tej populacji neratynib. Stanowisko NICE w odniesieniu do pertuzumabu zostało potwierdzone przez ESMO 2019, zgodnie z którym u chorych we wczesnym stadium raka piersi HER2-dodatni z wysokim ryzykiem wznowy, zdefiniowanym jako zajęcie węzłów chłonnych (N+) lub brak ekspresji receptora estrogenowego (ER-) rekomendowany jest pertuzumab razem z trastuzumabem w leczeniu uzupełniającym. Ponadto, eksperci kliniczni ankietowani przez NICE stwierdzili, że decyzja o najodpowiedniejszym leczeniu chorych z przerzutami do węzłów chłonnych będzie oparta na ocenie klinicznej, uwzględniająca skuteczności leczenia i preferencje pacjenta. Eksperti kliniczni wyjaśnili, że niektórzy pacjenci mogą stosować chętniej neratynib, ponieważ jest to leczenie doustne. (...). Komisja uznała, że niektóre osoby, które nie otrzymywały pertuzumabu jako adiuwant, mogłyby odnieść korzyści z przedłużonego leczenia uzupełniającego neratynibem. Jednakże nie jest jasne, którzy pacjenci mogliby przyjmować neratynib w praktyce klinicznej.

Odnaleziono wytyczne kliniczne wskazujące na możliwość zastosowania neratynibu po terapii trastuzumabem w ramach wydłużonej terapii anty-HER2, aczkolwiek wytyczne ESMO 2019, NCCN 2019, Gallen 2019 nie zalecają stosowania tego leku u pacjentów leczonych wcześniej podwójną blokadą, tj. trastuzumabem z pertuzumabem. W wytycznych ESMO 2019, NCCN 2019, Gallen 2019 rekomendowane jest stosowanie neratynibu u wybranych pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy (cecha N+ z zajęтыми węzłami chłonnymi), jednakże nie odnaleziono informacji odnośnie stosowania neratynibu u chorych poddanych przedoperacyjnej chemioterapii i terapii anty-HER2 zawierającej trastuzumab, którzy nie uzyskali całkowitej remisji.

Wyniki:

Dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS), po 2 i po 5 latach obserwacji, dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego **Ejlertsen 2019** i plakatu konferencyjnego **Gnant 2018**. Dane w populacji pacjentek z nowotworem z ekspresją receptorów hormonalnych HR+, zamieszczono na podstawie publikacji **Chan 2016** i oniesienia konferencyjnego **Chia 2017**.

Ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu wśród pacjentek otrzymujących neratynib w ciągu roku po zakończeniu terapii trastuzumabem, u których stwierdzono ekspresję receptorów hormonalnych, było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do grupy placebo po 2 latach obserwacji HR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,78), p = 0,002, natomiast po 5 latach obserwacji HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), p = 0,002. Dwuletnie przeżycie wolne od zdarzeń choroby inwazyjnej lub zgonu wyniosło 95,3% w grupie interwencji, oraz 90,8% w grupie kontrolnej, a pięcioletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu wyniosło 90,8% w grupie neratynibu oraz 85,7%. W podgrupie chorych z HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, które nie uzyskały całkowitej odpowiedzi w obrazie patologicznym (pCR) po leczeniu neoadjuwantowym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą neratynibu a placebo w ryzyku nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu po 2 latach obserwacji HR = 0,64 (95% CI: 0,30; 1,29), natomiast po 5 latach obserwacji HR = 0,60 (95% CI: 0,33; 1,07). Wśród kobiet z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem, u których stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych przez komórki guza (n = 1079) w 5-letnim okresie obserwacji ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze o około 40% po zastosowaniu neratynibu w porównaniu z placebo, a wynik był istotnie statystycznie: HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85). Pacjentki

z nowotworem wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), otrzymujące neratynib miały istotnie statystycznie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo, zarówno po 2 latach, HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,77) i HR = 0,49 (95% CI: 0,31; 0,75), $p < 0,001$, jak i po 5 latach obserwacji: HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83). Odsetek chorych uzyskujących IDFS był wyższy w grupie neratynibu, w porównaniu do placebo, a różnica w odsetku wyniosła 4,1 punktów procentowych po 2 latach, oraz 4,4 punkty procentowe po 5 latach.

Należy podkreślić, że wyniki w podgrupie chorych ze statusem receptorów hormonalnych HR+, rozpoczynających leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem (podgrupa obejmująca również kolejne podgrupy chorych bez całkowitej odpowiedzi w obrazie patologicznym (pCR) po terapii neoadjuwantowej oraz chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi) zostały przedstawione na podstawie abstraktów i plakatów konferencyjnych, co wpływa na ich niską wiarygodność i jakość dowodów. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że analiza ta dotyczyła mało licznej podgrupy pacjentów.

Wyniki dla przeżycia całkowitego nie zostały przedstawione, ponieważ w badaniu ExteNET nie osiągnięto założonej liczby zdarzeń zapewniających wiarygodną analizę (założone 248). W badaniu Martin 2017 w 5-letnim okresie obserwacji, odnotowano łącznie 121 zgonów (nie podano liczby zdarzeń w analizowanych grupach z uwagi na trwające zaślepienie wyników), z czego 102 (84,3%) nastąpiło w wyniku progresji choroby, natomiast 19 (15,7%) z innych powodów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem przedstawiono na podstawie doniesienia konferencyjnym **Gnant 2018** (plakat). W tej podgrupie chorych uwzględniono 1319 pacjentek (662 vs 657, NER vs PBO). Mediana czasu leczenia wśród tych chorych wyniosła 11,5 miesiąca w grupie neratynibu, oraz 11,9 miesiąca w grupie placebo. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było występowanie biegunki w 3 stopniu nasilenia, a ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe u chorych otrzymujących neratynib w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo: RR=36,58 (95% CI: 17,40; 76,90), $p < 0,0001$, NNH = 3 (3; 3) $p < 0,0001$. W ramieniu neratynibu odnotowano również istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej zdarzenia prowadzące do redukcji dawki leku (30,7% vs 2,0%) oraz prowadzące do wstrzymania leczenia (42,3% vs 11,4%) – ryzyko względne wystąpienia tych zdarzeń w grupie neratynibu wobec grupy kontrolnej wyniosło odpowiednio 15,50 (95% CI: 8,94; 26,87), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 4) oraz 3,71 (95% CI: 2,94; 4,67), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 4). Nie odnotowano istotnie statystycznych różnic między grupami w częstości występowania nudności oraz zmęczenia (oba zdarzenia w 3 stopniu nasilenia).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania neratynibu (produkt leczniczy Nerlynx) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu.”

Populacja

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego:

Interwencja

Neratynib w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego, stosowany doustnie w dawce 240 mg na dobę, nieprzerwanie przez okres jednego roku.

Komparator

Placebo rozumiane jako monitorowanie pacjentek oraz stosowanie uzupełniającej hormonoterapii, bez stosowania dalszego leczenia uzupełniającego anty-HER2.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Płatnik publiczny (NFZ)

Z racji niewielkich kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii, w analizie pominięto perspektywę wspólną.

Horyzont czasowy

Dożywotni – 55 lat.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

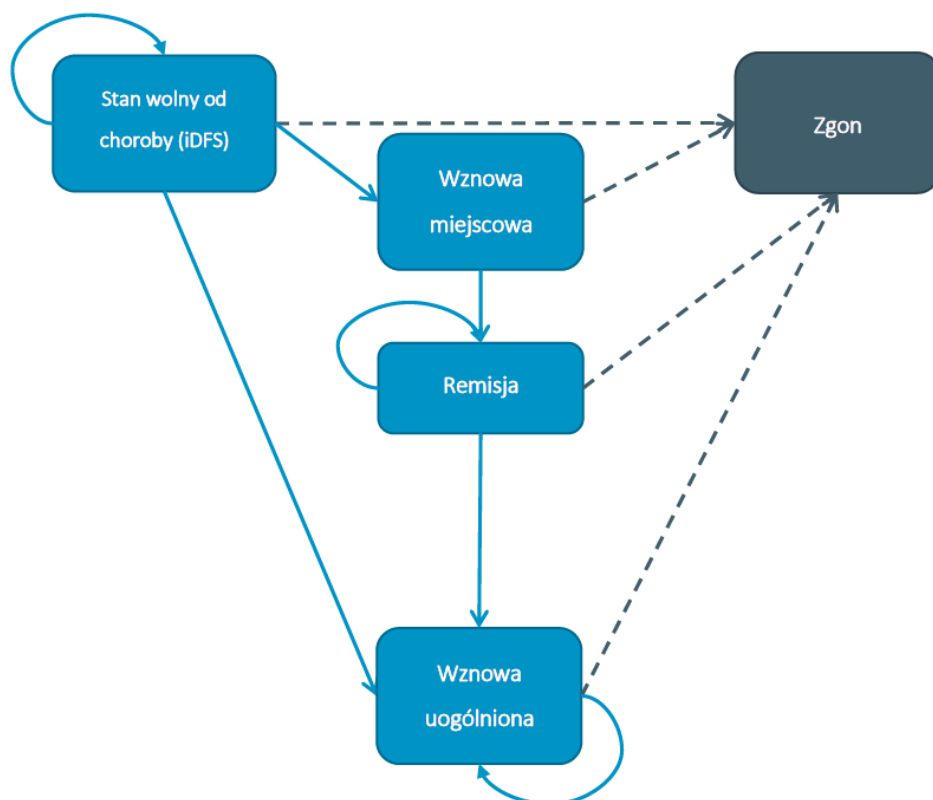
Model

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównywanych interwencji oparto na modelu globalnym, który dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów i zużycia zasobów, aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego, dyskontowania oraz prognozy opłacalności.

W analizie wykorzystano model Markowa. Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości jednego miesiąca (równego 1/12 roku) z uwzględnieniem korekty połowy cyklu. W modelu wyróżniono pięć stanów zdrowia:

- stan wolny od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. *Invasive Disease-Free Survival*),
- nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna, rak drugiej piersi), określane jako wznowa miejscowa,
- stan remisji po nieprzerzutowej wznowie choroby,
- wznowa uogólniona (przerzutowa),
- zgon.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wykorzystanego w ramach AE wnioskodawcy.

Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od choroby inwazyjnej iDFS. W pierwszym roku modelu, pacjentki otrzymują przedłużoną terapię uzupełniającą z zastosowaniem neratynibu (oceniwana interwencja) lub nie otrzymują dalszej terapii anty-HER2 (komparator). Chore przebywają w tym stanie zdrowotnym do momentu wystąpienia jednego ze zdarzeń stanowiących składową punktu końcowego iDFS, tj. wznowy lokoregionalnej (do kategorii tej wliczono także raka w drugiej piersi), wznowy uogólnionej lub zgonu, w konsekwencji przechodząc do odpowiedniego stanu zdrowotnego zdefiniowanego w modelu.

Stan nieprzerzutowej wznowy choroby jest stanem przejściowym. W analizie podstawowej przyjęto, że w stanie tym u pacjentek zostanie zastosowane maksymalnie roczne leczenie. Po tym czasie pacjentki automatycznie przechodzą do stanu remisji (lub do stanu zgon, jeśli wystąpi wcześniej).

Stan remisji zakłada brak występowania objawów, a ryzyko zgonu nie odbiega od ryzyka w stanie iDFS. Założono również, że w przypadku pacjentek w tym stanie kolejna wznowa będzie zakwalifikowana jako uogólniona, zaś samo jej ryzyko jest wyższe niż w stanie iDFS.

Stan wznowy uogólnionej obejmuje okres od wystąpienia przerzutów odległych do zgonu pacjentki. W stanie tym pacjentki mogą otrzymywać leczenie systemowe choroby zaawansowanej (uwzględniono maksymalnie dwie linie leczenia).

Stan zgonu jest stanem absorbującym w modelu. Przejście do stanu zgonu jest możliwe z każdego innego stanu, przy czym w modelu założono, że zgon z powodu raka piersi jest poprzedzony uprzednim stwierdzeniem wznowy uogólnionej.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (jedno- i dwukierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (patrz rozdz. 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 30. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – populacja

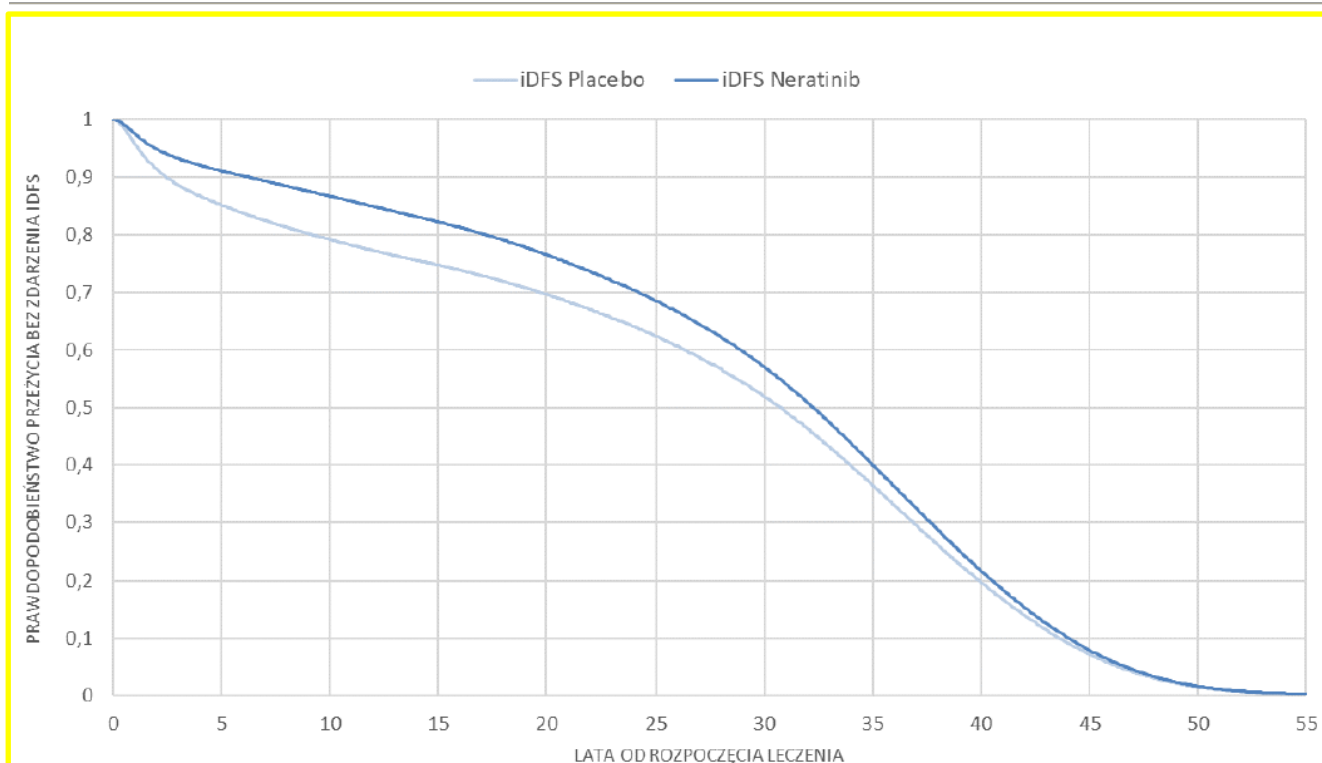
Parametr	Wartość	Źródło
Wiek (średnia)		Badanie ExteNET (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia TRAS); dane wewnętrzne wnioskodawcy
Masa ciała (średnia)		
Powierzchnia ciała, BSA (średnia)		

Skuteczność kliniczna

Dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zaczerpnięto przede wszystkim z badania ExteNET. Populacja objęta badaniem ExteNET była szersza w stosunku do populacji zarejestrowanej oraz docelowej dla niniejszego wniosku (patrz rozdz. 4 Ocena analizy klinicznej). W związku z tym autorzy analizy wykorzystali dane dla subpopulacji zgodnej ze wskazaniem wnioskowanym tj. pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych (cecha HR+), ≤ 1 rok po ukończonym leczeniu uzupełniającym z zastosowaniem trastuzumabu. Populacja ta stanowiła 47% wyjściowej populacji ITT badania ExteNET (1 334 spośród 2 840 pacjentek).

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej iDFS

W analizie podstawowej użyto modelu złożonego z



Rysunek 2. Krzywe przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej iDFS – analiza podstawowa.

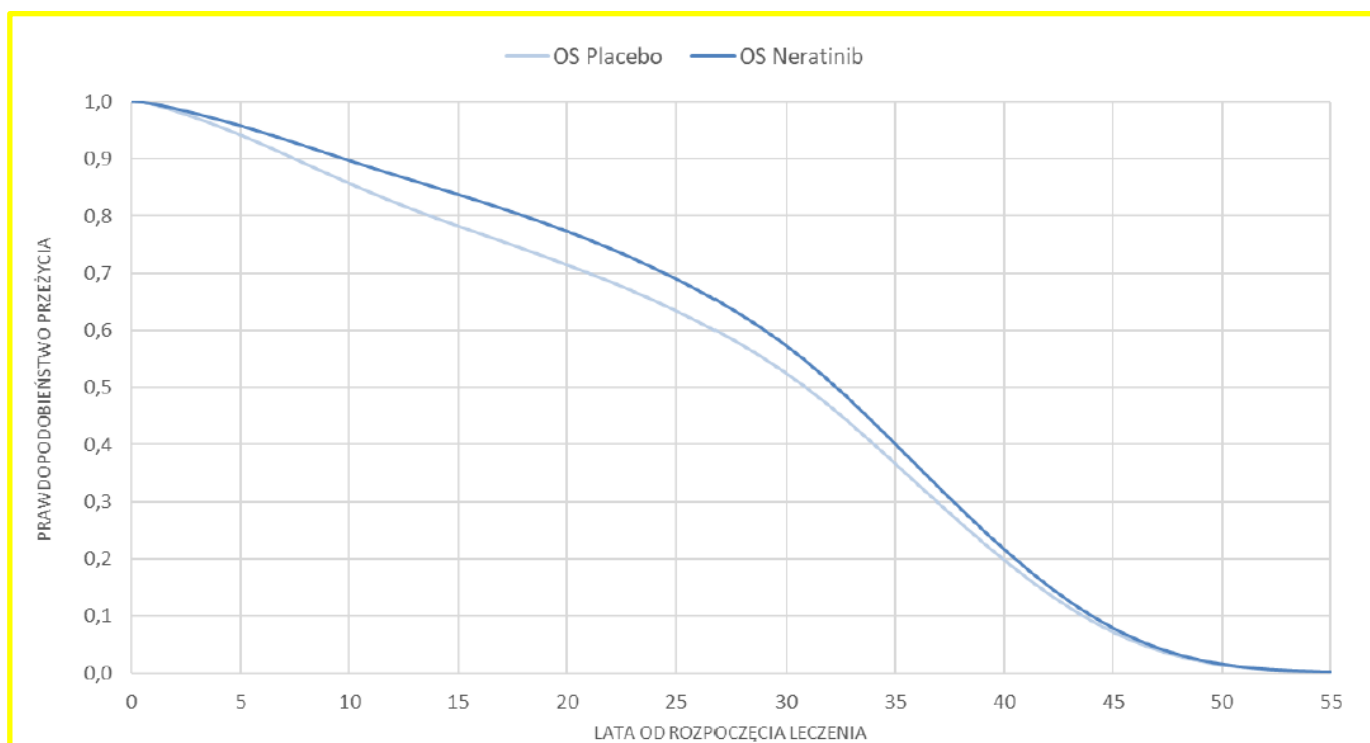
Przeżycie całkowite, OS

Przeżycie pacjentek po wystąpieniu wznowy uogólnionej raka piersi (PDRS, z ang. *post-distant recurrence survival*) modelowano w oparciu o dane z badania ExteNET. Analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera wykazała związek między

Wyboru podstawowych rozkładów przeżycia dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych (statystyki AIC i BIC) oraz ocenę wizualną krzywych w porównaniu z estymatorem Kaplana-Meiera. W analizie podstawowej dla obu podgrup przyjęto model Gompertza. Alternatywne modele testowano w ramach analizy wrażliwości.

Prawdopodobieństwo zgonu w pozostałych stanach zdrowia (innych niż wznowa ogólna) ustalono w oparciu o dane o umieralności ogólnej kobiet wieku odpowiadającym aktualnemu wiekowi modelowanej kohorty pacjentek.

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe OS, będące wynikiem jednoczesnego modelowania iDFS, przeżycia po wystąpieniu wznowy ogólnej oraz umieralności w populacji ogólnej kobiet.



Rysunek 3. Krzywe przeżycia całkowitego OS – analiza podstawowa.

Modelowanie wznowy miejscowej i uogólnionej

Proporcję pacjentek, które po wystąpieniu zdarzenia iDFS (modelowanego krzywą iDFS) przechodzą do stanów wznowy miejscowej oraz wznowy uogólnionej, zaczerpnięto z badania ExteNET. W ramieniu neratynibu obserwowano nieco większy udział wznów uogólnionych wśród zdarzeń iDFS w porównaniu z ramieniem komparatora, w związku z czym proporcje wznów miejscowych i uogólnionych modelowano oddzielnie dla porównywanych interwencji. Odsetek wznów uogólnionych spośród chorych z dowolnym rodzajem wznowy raka piersi wynosi [] w ramieniu neratynibu i [] w ramieniu komparatora. W modelu założono, że proporcja wznów miejscowych i uogólnionych będzie stała w czasie.

W wariancie podstawowym przyjęto, że stan wznowy miejscowej jest stanem przejściowym (tunelowym) trwającym 12 miesięcy (lub krócej w przypadku wcześniejszego wystąpienia zgonu). Założenie to testowano w analizie wrażliwości.

Zgodnie z modelem, po przejściu do stanu remisji, u pacjentek może następnie wystąpić zgon z dowolnej przyczyny lub kolejna wznowa raka piersi. Przyjęto, że każda wznowa choroby w stanie remisji będzie uogólniona, gdyż pacjentki w stanie remisji doświadczyły już wznowy miejscowej w przeszłości. Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia do stanu wznowy uogólnionej wyznaczono na podstawie badania Hamilton 2015 (w którym oceniono odległe wyniki leczenia raka piersi w kohorcie 12 836 pacjentek z wczesnym rakiem piersi oraz podano ryzyko wtórnego uogólnienia choroby po przebyciu leczenia adjuwantowym) i wynosi ono 0,00757 i jest stałe w czasie. Prawdopodobieństwo to przyjęto na jednakowym poziomie dla obu porównywanych interwencji.

W modelu założono, że pacjentki przechodzące do stanu choroby przerzutowej (mBC) mogą otrzymać dwie linie aktywnego leczenia choroby zaawansowanej; pacjentki pozostają w tym stanie zdrowotnym aż do wystąpienia zgonu.

Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględnione zostały następujące zdarzenia niepożądane: biegunka 1-2 stopnia oraz 3-4 stopnia oraz zdarzenia niepożądane st. 3-4, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentek w ramieniu neratynibu w podgrupie badania ExteNET zgodnej z populacją docelową analizy.

Badanie ExteNET wykazało, że biegunka jest kluczowym w ocenie bezpieczeństwa zdarzeniem związanym ze stosowaniem neratynibu (95,4% vs. 35,4% w ramieniu placebo, w populacji ogólnej badania). W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty oraz utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zarówno ciężkich (3/4 stopnia), jak i lżejszych (1/2 stopnia) epizodów biegunki. Zgodnie z ChPL Nerlynx zaleca się, aby u chorych stosujących neratynib zostało wdrożone leczenie przeciwbiegunkowe. W badaniu ExteNET nie stosowano

rutynowo profilaktyki biegunki. Dlatego też dla analizy podstawowej dane odnośnie częstości występowania biegunki w przypadku zastosowania profilaktyki zaczerpnięto z badania RCT II fazy CONTROL (badanie oceniało bezpieczeństwo stosowania neratynibu w alternatywnych schematach profilaktyki przeciwbiegunkowej).

Tabela 31. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – zdarzenia niepożądane

Parametr		Wartość	Źródło
Biegunka 1/2 stopnia	Neratynib bez profilaktyki	55,1%	Badanie ExteNET, badanie CONTROL
	Neratynib z profilaktyką	47,5%	
	Placebo	32,4%	
Biegunka 3/4 stopnia	Neratynib bez profilaktyki	39,4%	
	Neratynib z profilaktyką	30,7%	
	Placebo	1,1%	
Wymioty*	Neratynib	3,6%	Badanie ExteNet
	Placebo	0,3%	
Nudności*	Neratynib	1,4%	
	Placebo	0,3%	
Ból żołądka*	Neratynib	1,7%	
	Placebo	0,2%	
Zmęczenie*	Neratynib	2,0%	
	Placebo	0,3%	
Zwiększenie aktywności ALT*	Neratynib	1,2%	
	Placebo	0,3%	

* zdarzenia 3/4 stopnia, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w ramieniu neratynibu (podgrupa HR+ ≤ 1 rok od zakończenia trastuzumabu)

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- Koszty związane ze stosowaniem neratynibu
 - Koszty leku
 - Koszty podania
 - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie
 - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
 - Koszty profilaktyki przeciwbiegunkowej podczas leczenia neratynibem
- Koszty uzupełniającego leczenia hormonalnego
- Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych
- Koszty leczenia wznowy raka piersi
 - Koszty leczenia wznowy miejscowej
 - Koszty leczenia systemowego wznowy uogólnionej.

Ceny jednostkowe produktu Nerlynx przyjęto na podstawie wniosku. Ceny refundowanych produktów leczniczych stosowanych w profilaktyce przeciwbiegunkowej (loperamid), uzupełniającym leczeniu hormonalnym (tamoksyfen, inhibitory aromatazy) i leczeniu systemowym wznowy raka piersi (trastuzumab, pertuzumab, lapatynib, chemioterapia) zaczerpnięto z materiałów publikowanych przez NFZ (komunikaty DGL) oraz z aktualnego wykazu leków refundowanych, stanowiącego załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 23/10/2019). Koszty świadczeń ustalono w oparciu o katalogi NFZ z zakresu leczenia szpitalnego (programy lekowe i chemioterapia) oraz ambulatoryjnej opieki zdrowotnej.

Koszt neratynibu

Ceny produktu leczniczego Nerlynx (opakowanie 40 mg, 180 tabletek powlekanych) przyjęto zgodnie z danymi zawartymi we wniosku refundacyjnym.

Zgodnie z ChPL Nerlynx zalecana dawka neratynibu wynosi 240 mg (6 tabletek po 40 mg) raz na dobę przez jeden rok. W ramach analizy podstawowej uwzględniono względną intensywność dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*) na podstawie badania ExteNET dla podgrupy zgodnej z populacją docelową. Dodatkowo założono, że ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych czy wznowy choroby, realny czas leczenia neratynibem w programie będzie krótszy niż zalecane 12 miesięcy. Średni czas leczenia przyjęto zgodnie z badaniem ExteNET i wynosił on 8,10 miesięcy.

Koszt podania neratynibu

W analizie podstawowej przyjęto, że neratynib wydawany będzie podczas wizyty ambulatoryjnej w ramach świadczenia „5.08.07.0000004; przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”

z częstotliwością raz w miesiącu. Założono, że w ramach tych wizyt wykonywane będą również świadczenia związane z monitorowaniem leczenia.

Koszt diagnostyki

Kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia neratynibem przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.08.08.0000015 „Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”, tj. 1 725,00 PLN.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o częstość występowania tych zdarzeń w badaniu ExteNET i CONTROL oraz dane kosztowe jednostkowe dla grupy JGP NFZ W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu i z publikacji Ługowska 2012. Wyznaczony koszt na 1 pacjentkę naliczono jednorazowo w pierwszym miesiącu (cyklu) modelu.

Koszt profilaktyki przeciwbiegunkowej

W celu określenia kosztu leczenia przeciwbiegunkowego przyjęto schemat terapii z zastosowaniem loperamidu na podstawie badania CONTROL: założono stosowanie profilaktyki przez 2 cykle (dawka początkowa 4 mg, następnie 2 mg co 4 godziny w dniach 1-3 (12 g/d), następnie 2 mg co 6-8 godzin w dniach 4-56 (tj. 6-8 mg/d, średnio 7 mg/d)). Całkowitą dawkę loperamidu w rozważanym schemacie oszacowano na 404 mg. Cenę jednostkową loperamidu (produkt leczniczy Loperamid WZF, tabl., 2 mg) wyznaczono na podstawie wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 23.10.2019 r. Kwota refundacji NFZ za opakowanie jednostkowe (zawierające 60 mg loperamidu) wynosi 3,77 PLN, zatem koszt płatnika publicznego za 1 mg wyniósł 0,0628 PLN. Przyjmując w/w schemat dawkowania oraz koszty loperamidu oszacowano, że koszt profilaktyki przeciwbiegunkowej przypadający na pacjentkę leczoną neratynibem. Koszt ten naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Koszty uzupełniającego leczenia hormonalnego

[redacted] w analizie uwzględniono koszty hormonoterapii uzupełniającej z udziałem tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy (niesteroidowych – anastrozol i letrozol oraz steroidowych – eksemestan). Polskie rekomendacje kliniczne PTOK 2018 zalecają stosowanie tego leczenia przez 5-10 lat (tamoksyfen) i około 5 lat (inhibitory aromatazy).

Odsetek pacjentek otrzymujących uzupełniające leczenie hormonalne w trakcie i po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji, jak również udziały antyestrogenów (tamoksyfenu) i inhibitorów aromatazy wśród leczonych HT, zaczerpnięto z badania ExteNET (dane dla podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy). Na podstawie danych z badania ExteNET oraz wytycznych PTOK 2018 w analizie podstawowej przyjęto, że hormonoterapia będzie stosowana średnio przez okres pięciu lat.

Średni dzienny koszt leczenia tamoksyfenem i inhibitorami aromatazy określono przyjmując ceny refundowanych leków zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23.10.2019 r. Udziały poszczególnych leków wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń-czerwiec 2019 r. (załącznik do Uchwały Nr 22/2019/III Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.). W obliczeniach uwzględniono wyłącznie produkty lecznicze, których zakres wskazań refundowanych obejmuje leczenie wczesnego raka piersi. Dawki dobowe leków przyjęto zgodnie z wytycznymi PUO 2018 i charakterystykami produktów leczniczych: tamoksyfen – 20 mg codziennie p.o.; anastrozol – 1 mg codziennie p.o.; letrozol – 2,5 mg codziennie p.o. Dzienny koszt inhibitorów aromatazy wyniósł 1,845 PLN oraz 1,846 PLN odpowiednio dla anastrozolu i letrozolu – w analizie uwzględniono niższy z tych dwóch kosztów.

Koszt miesięcznej hormonoterapii oszacowano na 32,27 PLN i był on naliczany pacjentkom w każdym cyklu przebywania w stanie wolnym od choroby inwazyjnej iDFS, przez okres 5 lat (w analizie podstawowej) oraz 10 lat (w analizie wrażliwości). W modelu założono, że leki hormonalne będą wydawane pacjentkom przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej – nie uwzględniono kosztów innych niż koszt hormonoterapii.

Koszt leczenia wznowy miejscowej

Na podstawie wytycznych PUO 2018 założono, że leczenie wznowy lokoregionalnej obejmuje leczenie chirurgiczne oraz uzupełniającą radioterapię (koszty uzupełniającej hormonoterapii są naliczane w modelu oddzielnie).

Koszt zabiegu chirurgicznego oszacowano na podstawie statystyk JGP NFZ za 2018 r., w oparciu o średnią ważoną kosztu oraz liczby hospitalizacji dla trzech grup: J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi, J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż. i J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.

Koszt kursu uzupełniającej radioterapii przyjęto na poziomie wyceny produktu rozliczeniowego „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” z katalogu radioterapii.

Łączny koszt leczenia wznowy miejscowej stanowił sumę w/w kosztów składowych i był naliczany jednorazowo w momencie przejścia do stanu wznowy miejscowej.

Koszt leczenia wznowy uogólnionej

W modelu uwzględniono koszty pierwszej i drugiej linii leczenia systemowego uogólnionego raka piersi (mBC). Schematy leczenia wybrano w oparciu o wytyczne PUO 2018 z uwzględnieniem statusu refundacji poszczególnych leków w Polsce. Oszacowanie kosztów leczenia pierwszej i drugiej linii mBC przeprowadzono oddzielnie dla chorych z wczesną i późniejszą wznową raka piersi, tj. odpowiednio do 12 miesięcy i powyżej 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego opartego na trastuzumabie. W modelu założono, że wznowy występujące w pierwszym roku leczenia porównywanymi interwencjami będą traktowane jako wznowy wczesne wg kryteriów czasu od ukończenia leczenia trastuzumabem.

Schematy wchodzące w skład leczenia 1. i 2. linii mBC ustalono na podstawie aktualnego na dzień złożenia wniosku programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C.50)” i katalogu chemioterapii. Wybrano następujące schematy leczenia:

- późna wznowa:
 - 1. linia: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) u 88% chorych oraz CTH (docetaksel w monoterapii) u pozostałych 12% pacjentek (brak możliwości zastosowania innego leczenia anty HER2 w programie B.9). Udział schematu PERT+TRAS+DOC wyznaczono za raportem NICE TA 509.
 - 2. linia: lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) u pacjentek leczonych uprzednio PERT+TRAS+DOC (88% chorych) oraz klasyczna chemioterapia (kapecytabina w monoterapii) u pozostałych pacjentek (pacjentki otrzymujące w pierwszej linii leczenia wyłącznie CTH nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia anty-HER2 w ramach drugiej linii leczenia w programie B.9).
- wczesna wznowa:
 - 1. linia: lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) u 90% chorych i klasyczna chemioterapia (docetaksel w monoterapii) u 10% (brak możliwości zastosowania innego leczenia anty HER2 w programie B.9; udział na podst. opinii eksperta w AWA Kadcyła 2019 – zlecenie w BIP AOTMiT nr 209/2018).
 - 2. linia: chemioterapia (kapecytabina w monoterapii) u 100% chorych (brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia anty-HER2 w programie B.9).

Schematy dawkowania oraz średnie czasy stosowania poszczególnych substancji czynnych oszacowano na podstawie badań RCT (PERT+TRAS+DOC: badanie CLEOPATRA, Lap+Kap – badanie EMILIA) lub na podstawie zaleceń POU 2018 dla chemioterapii. W przypadku pertuzumabu, który może stosowany w skojarzeniu z dożylnym lub podskórnym trastuzumabem założono, że 72% pacjentek otrzyma trastuzumab w postaci podskórnej, a 28% - trastuzumab w postaci dożylniej. Udział podskórnej postaci TRAS oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ za I-II kwartał 2019 r.

Ceny jednostkowe leków przyjęto na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (DGL 02/12/2019), uwzględniając średnią wycenę w ostatnim miesiącu (sierpień 2019 r.). Dla lapatynibu, pertuzumabu i trastuzumabu s.c. dane te nie były dostępne, wobec czego wykorzystano ostatni komunikat DGL (za okres styczeń-marzec 2019 r.), w którym zamieszczono liczby i wartości refundacji produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Ponadto, w przypadku gdy aktualny limit finansowania (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23.10.2019 r.) był niższy od średnich cen efektywnych z komunikatów DGL, w analizie przyjmowano niższą cenę (na poziomie limitu).

Poza kosztami leków uwzględniono również koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia. W analizie przyjęto, że schematy wymagające podania w infuzji dożylniej, czyli PERT+TRAS+DOC i docetaksel są podawane w warunkach hospitalizacji jednodniowej i rozliczane w ramach świadczeń „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (PERT+TRAS+DOC) oraz „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (docetaksel), jednokrotnie w 21-dniowym cyklu. W przypadku leków doustnych (lapatynib + kapecytabina; kapecytabina w monoterapii) istnieje możliwość podania

ambulatoryjnego u części chorych. Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z realizacji programów lekowych w pierwszym półroczu 2019 r. (UR 22/2019/III) oszacowano (zakładając, że podanie ambulatoryjne może być realizowane w przypadku podania podskórnego lub wydania leku doustnego), że 34% pacjentek stosujących w ramach programu B.9 leki doustne lub podskórne (TRAS s.c. i lapatynib) miały rozliczane świadczenie ambulatoryjne. Na tej podstawie przyjęto, że u 34% chorych stosujących Lap+Kap oraz kapecytabinę będzie rozliczane świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, a u pozostałych pacjentek – „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Analogicznie założono, że u 34% pacjentek stosujących kapecytabinę będzie rozliczane świadczenie „podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”, a u 66% pacjentek – „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”.

W okresie leczenia naliczono ponadto koszty monitorowania terapii: dla PERT+TRAS+DOC oraz Lap+Kap – ryczałt za diagnostykę w programie lekowym programu lekowego (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”), a dla chemioterapii - świadczenie okresowej oceny skuteczności chemioterapii.

Ostatecznie koszt leczenia wznovy uogólnionej, w podziale na czas do wystąpienia wznovy oraz linię leczenia, oszacowano w oparciu o średni koszt ważony udziałami poszczególnych schematów. Dodatkowo autorzy analizy uwzględnili założenie modelu globalnego, tj. 100% pacjentek otrzymuje pierwszą linię, a 90% - drugą linię leczenia. Koszt leczenia systemowego mBC był naliczany w modelu jednokrotnie, w momencie przejścia do stanu wznovy uogólnionej.

Koszty monitorowania

Dane dotyczące zużycia zasobów w ramach opieki podtrzymującej związanej z monitorowaniem choroby w stanach iDFS, remisji oraz wznovy miejscowej przyjęto zgodnie z założeniami modelu globalnego. Zgodnie z założeniem koszty monitorowania podczas leczenia wznovy uogólnionej są zawarte w wycenie świadczeń ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym oraz okresowej oceny skuteczności chemioterapii, uwzględnionych oddzielnie w kalkulacji kosztu leczenia mBC. Koszty porady onkologicznej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS (NFZ 88/2019). Ustalono, że w ramach porady W12 możliwe jest również rozliczenie badania mammografii. Przyjęto, że badanie ECHO może zostać rozliczone w ramach świadczenia „W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu” z katalogu ambulatoryjna opieka specjalistyczna AOS. Koszt badania tomografii komputerowej zaczerpnięto z katalogu ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych ASDK: „TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego” (NFZ 88/2019).

Tabela 32. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy - koszty

Parametr	Wartość	Źródło	
Cena hurtowa brutto produktu Nerlynx, bez RSS/ z RSS [PLN]		Dane Wnioskodawcy	
Względna intensywność dawki RDI	87,65%	Badanie ExteNET	
Koszt neratynibu/ 1 pacjent, bez RSS/ z RSS [PLN]		Dane Wnioskodawcy, ExteNET	
Koszt jednorazowy podania neratynibu [PLN]	108,16	Świadczenie 5.08.07.0000004	
Całkowity koszt wydania i monitorowania leczenia na 1 pacjenta [PLN]	876	„przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”	
Koszt diagnostyki / cykl [PLN]	143,75	Świadczenie 5.08.08.0000015	
Całkowity koszt diagnostyki na 1 pacjenta [PLN]	1 164	„Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”	
Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [PLN]	Biegunka 1/2 stopnia	67,00	Grupa JGP W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS
	Biegunka 3/4 stopnia	3 044,02	Ługowska 2012
	Wymioty	3 044,02	
	Nudności	3 044,02	
	Ból żołądka	3 044,02	
	Zmęczenie	67,00	Grupa JGP W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS
	Zwiększenie aktywności ALT	67,00	
Neratynib	1 825		

Parametr		Wartość	Źródło
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na 1 pacjenta [PLN]	Placebo	178	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie powyższych danych
Koszt leczenia przeciwbiegunkowego na 1 pacjenta [PLN]		25,38	Badanie CONTROL, Obwieszczenie MZ z dnia 23.10.2019 r.
Koszty uzupełniającego leczenia hormonalnego			
Udziały hormonoterapii	Antyestrogen (tamoksyfen)	51,8%	Badanie ExteNET
	Inhibitor aromatazy (anastrozol)	48,2%	
Koszt dziennego leczenia [PLN]	Antyestrogen (tamoksyfen)	0,464	PUO 2018, ChPL, Obwieszczenie MZ z dnia 23.10.2019r.
	Inhibitor aromatazy (anastrozol)	1,845	
Średni (ważony) koszt dziennej hormonoterapii [PLN]		1,130	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie w/w danych
Średni (ważony) miesięczny koszt hormonoterapii [PLN]		34,40	
Odsetek pacjentek otrzymujących leczenie hormonalne		93,8%	
Średni (ważony) miesięczny koszt hormonoterapii, z uwzględnieniem odsetka leczonych [PLN]		32,27	
Koszty leczenia wznowy miejscowej			
Koszt leczenia chirurgicznego [PLN]		4 636,94	Średnia ważona na podstawie statystyk JGP NFZ
Koszt uzupełniającej radioterapii [PLN]		13 739,73	Świadczenie „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)”
Koszt leczenia wznowy miejscowej		18 377	Suma w/w kosztów składowych
Koszty leczenia wznowy uogólnionej			
Koszt schematu pertuzumab+trastuzumab+docetaksel [PLN]		509 110	Obwieszczenie MZ z dnia 23.10.2019 r., PUO 2018, AWA Kadcyla 2019, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 134/2019, 81/2019, 97/2019, Komunikat DGL 28/06/2019 oraz DGL 02/12/2019
Koszt schematu lapatynib+kapecytabina [PLN]		71 557	
Koszt chemioterapii – docetaksel [PLN]		4 294	
Koszt chemioterapii – kapecytabina [PLN]		4 365	
Koszt leczenia wczesnej wznowy (wznowa ≤12 mies. od zakończenia leczenia TRAS) [PLN]	1. linia	64 831	
	2. linia	3 928	
Koszt leczenia późnej wznowy (wznowa >12 mies. od zakończenia leczenia TRAS) [PLN]	1. linia	448 532	
	2. linia	57 145	
Koszt leczenia wznowy uogólnionej na 1 pacjenta [PLN]	Wznowa wczesna	68 759	
	Wznowa późna	505 676	
Koszty monitorowania/ miesiąc [PLN]			
Stan wolny od choroby inwazyjnej iDFS		5,58	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (zał. 5a do NFZ 88/2019), Katalog ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) (zał. 1b do NFZ 88/2019)
Stan wznowy miejscowej		77,42	
Stan remisji	1. rok	43,17	
	2-5 rok	5,58	

TRAS - trastuzumab

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej, użyteczności dla stanu zdrowia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) zaczerpnięto z badania ExteNET. Średnie użyteczności w stanie iDFS wyznaczono za pomocą uogólnionego liniowego modelu mieszanego (GLMM), uwzględniającego zarówno zmianę użyteczności w czasie jak i korelację między powtórzonymi pomiarami. W analizie wykorzystano indywidualne dane pacjentek z podgrupy badania ExteNET zgodnej z populacją niniejszej analizy. Autorzy analizy przyjęli, iż ze względu na brak istotnym różnic między

ramionami w EQ-5D w badaniu ExteNET, oszacowana średnia wartość użyteczności dla stanu iDFS będzie taka sama dla porównywanych interwencji. Wartość użyteczności dla stanu remisja przyjęto taką samą jak dla stanu iDFS. Z kolei użyteczność dla stanów wznowa miejscowa i wznowa uogólniona określono w oparciu o publikację Lidgren 2007.

Tabela 33. Użyteczności przyjęte w modelu wraz odpowiadającym im stanom

Stan zdrowia w modelu	Scenariusz podstawowy		Analiza wrażliwości	
	Użyteczność [średnia (95% CI)]	Źródło	Użyteczność [średnia (95% CI)]	Źródło
Stan wolny od choroby inwazyjnej, iDFS		ExteNET	0,779 (0,75; 0,81)	Lidgren 2007
Wznowa miejscowa	0,696 (0,63; 0,75)	Lidgren 2007	0,696 (0,63; 0,75)	Lidgren 2007
Remisja po wznowie miejscowej		Założenie	0,779 (0,75; 0,81)	Założenie
Wznowa uogólniona	0,685 (0,62; 0,735)	Lidgren 2007	0,685 (0,62; 0,735)	Lidgren 2007

W analizie podstawowej uwzględniono redukcję użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z odnalezionej literatury (Beusterien 2009, Lloyd 2006, Nafees 2008). Okres naliczania utraty użyteczności przyjęto na poziomie średniego czasu trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych z badania CONTROL (biegunka) oraz ExteNET (pozostałe zdarzenia). Uartę użyteczności naliczano w pierwszym cyklu modelu. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Utrata użyteczności oraz czas naliczania redukcji użyteczności dla poszczególnych zdarzeń – analiza podstawowa.

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności	Czas trwania utraty użyteczności		Źródło
		Neratynib	Placebo	
Biegunka 1/2 stopnia	0,060	0,8 (bez profilaktyki) 2,0 (z profilaktyką)	0,9	Beusterien 2009, CONTROL
Biegunka 3/4 stopnia	0,103	0,4 (bez profilaktyki) 0,4 (z profilaktyką)	0,6	Lloyd 2006, CONTROL
Wymioty	0,048	0,56	4,57	Nafees 2008, ExteNET
Nudności	0,048	1,13	4,29	Nafees 2008, ExteNET
Ból żołądka	0,048	1,83	0,14	Założenie, ExteNET
Zmęczenie	0,115	1,26	9,43	Lloyd 2006, ExteNET
Zwiększenie aktywności ALT	0,048	1,20	9,64	Założenie, ExteNET

W analizie wrażliwości testowano także wariant, w którym pacjentkom naliczano obniżenie użyteczności związane z wiekiem. Do tego celu wykorzystano mnożnik użyteczności, oszacowany na podstawie użyteczności w danych kategoriach wiekowych w populacji ogólnej z publikacji Golicki 2017. Szczegółowe oszacowania dla tego scenariusza przedstawia rozdz. 4.8.2. AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

W analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Neratynib	Placebo
Koszt leczenia z RSS/ bez RSS [PLN]		59 606
w tym koszt substancji czynnej z RSS/ bez RSS [PLN]		0,00
Koszt inkrementalny z RSS/ bez RSS [PLN]		
Efekt [QALY]	14,82	14,09
Efekt inkrementalny [QALY]	0,73	
ICUR z RSS/ bez RSS [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie neratynibu w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. W wariancie z RSS wykazano, że wnioskowana technologia jest

Natomiast przy braku uwzględnienia RSS oszacowana wartość ICUR znajduje się

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem

Oszacowane progowe ceny zbytu netto są jednakowe dla wariantu analizy z lub bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu dzielenia ryzyka.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi . Oszacowana wartość progowa jest

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN/QALY.

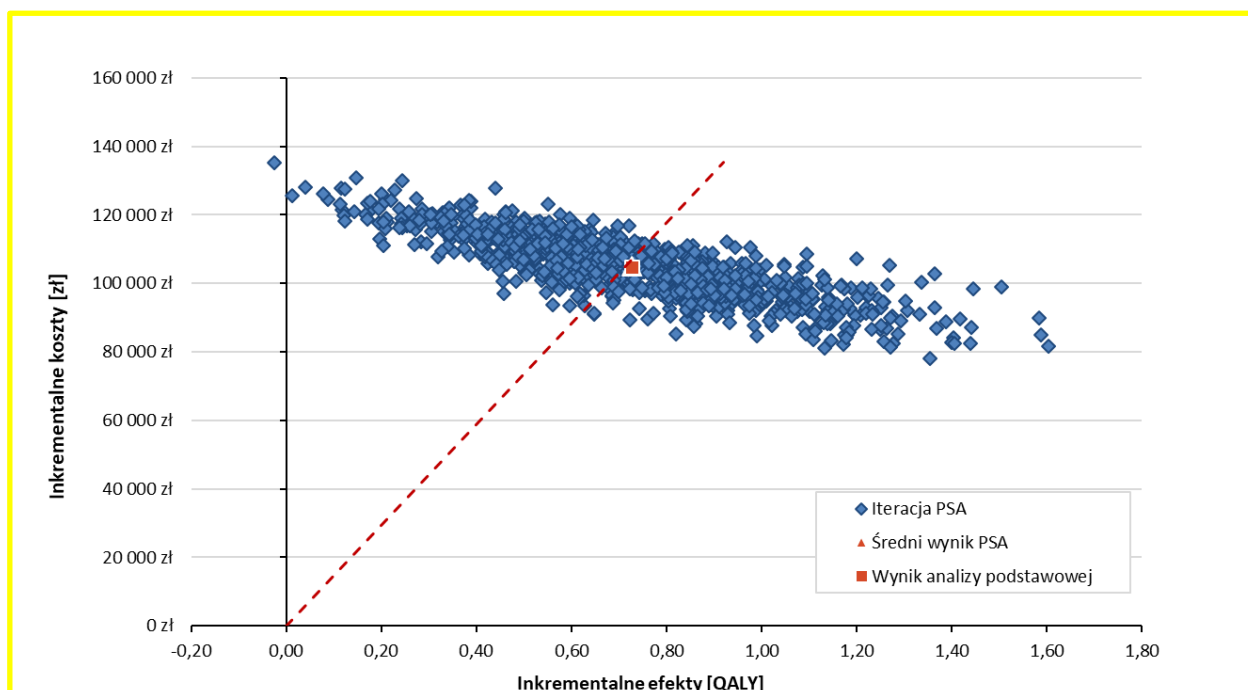
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Autorzy analizy ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości przeprowadzili jedno- i dwukierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, scenariuszową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

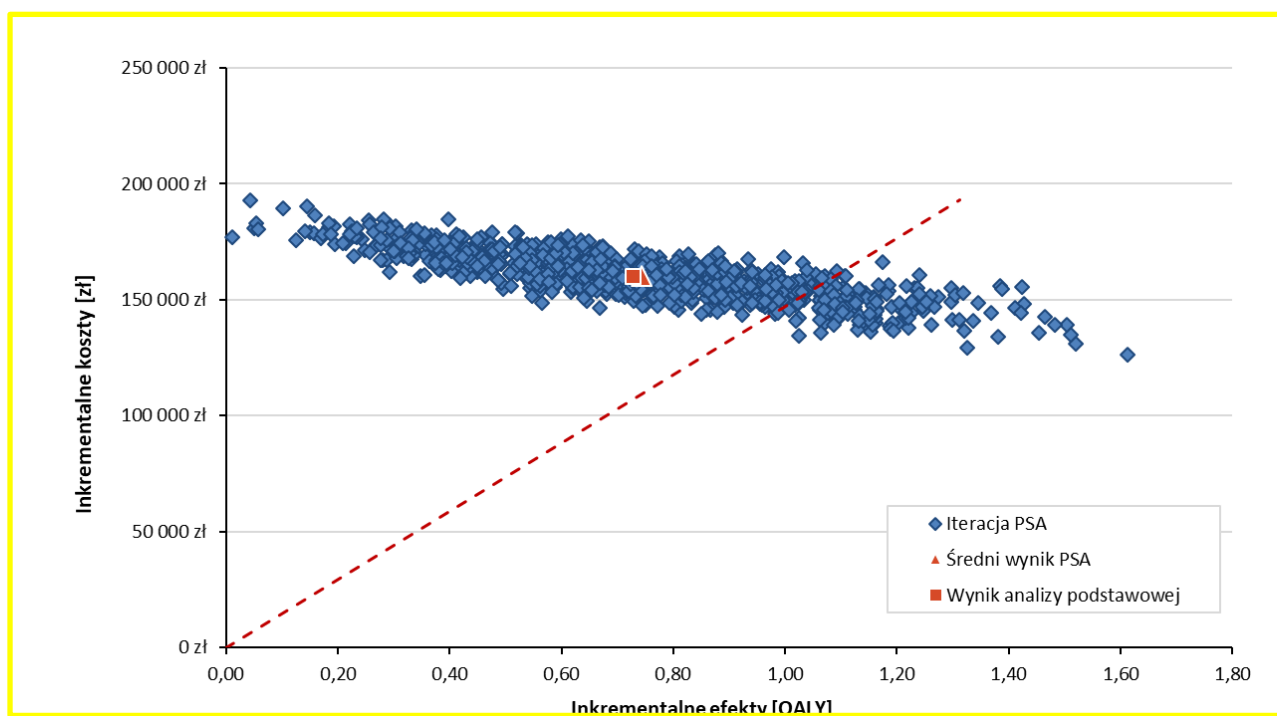
Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono 1000 niezależnych symulacji. W analizie probabilistycznej przypisano rozkłady wybranym parametrom cechującym się niepewnością dotyczącym efektywności klinicznej, kosztów, zużycia zasobów, charakterystyki pacjentek oraz użyteczności stanów zdrowia. Szczegółowy opis testowanych parametrów znajduje się w rozdz. 6.3. AE wnioskodawcy.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności neratynibu względem placebo wynosi ok.



Rysunek 4. Płaszczyzna efektywności kosztowej dla porównania – z uwzględnieniem RSS



Rysunek 5. Płaszczyzna efektywności kosztowej dla porównania – bez uwzględnienia RSS

Deterministyczna analiza wrażliwości

Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono parametry testowane w ramach jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości.

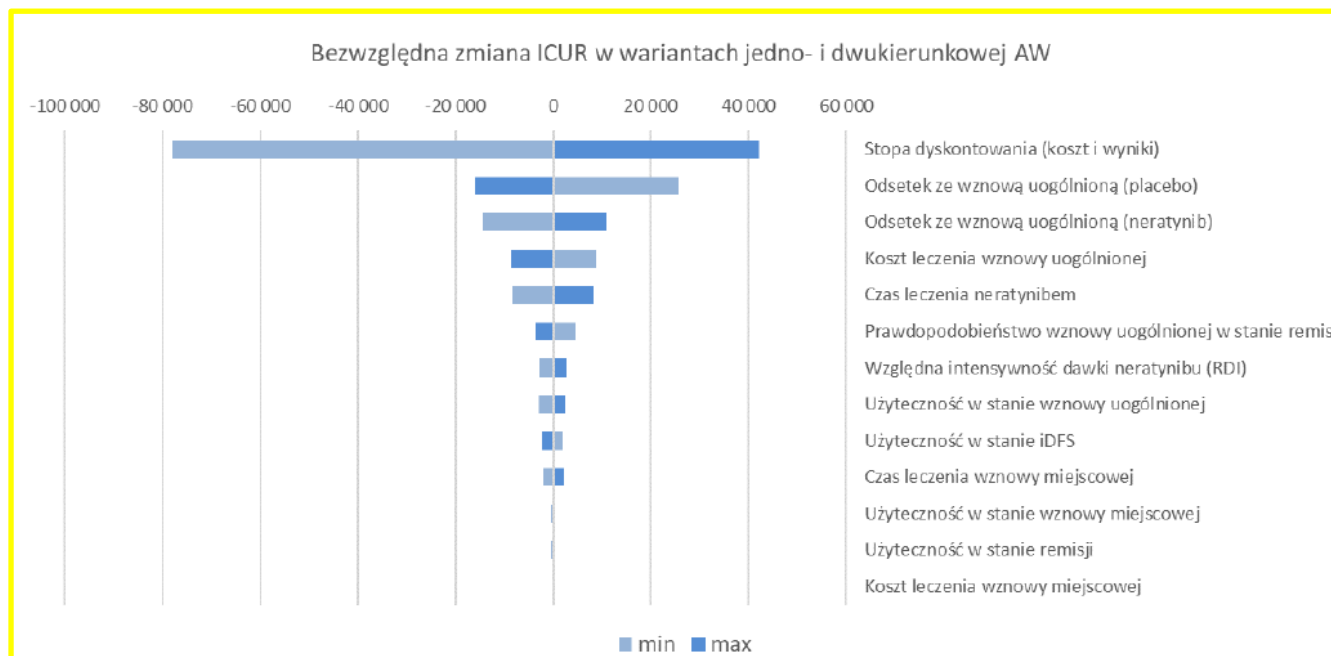
Tabela 36. Parametry testowane w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości wnioskodawcy.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	5% (koszty); 3,5% (wyn ki)	0% (koszty i wyniki)	5% (koszty i wyn ki)

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Względna intensywność dawki neratynibu (RDI)	87,65%	86,26%	89,04%
Czas leczenia neratynibem	8,1 miesiący	7,72 miesiący	8,48 miesiący
Koszt leczenia wznowy miejscowej	18 377 PLN	13 783 PLN	22 971 PLN
Koszt leczenia wznowy uogólnionej	Wznowa ≤12 mies.: 68 759 PLN Wznowa >12 mies.: 505 676 PLN	Wznowa ≤12 mies.: 51 569 PLN Wznowa >12 mies.: 379 257 PLN	Wznowa ≤12 mies.: 85 949 PLN Wznowa >12 mies.: 632 096 PLN
Odsetek ze wznową uogólnioną	Neratynib		
	Placebo		
Prawdopodobieństwo wznowy uogólnionej w stanie remisji	0,00757	0,00609	0,00905
Czas przebywania w stanie wznowy miejscowej	12 miesiący	1 miesiąc	24 miesiące
Użyteczność w stanie iDFS			
Użyteczność w stanie wznowy miejscowej	0,696	0,630	0,750
Użyteczność w stanie remisji			
Użyteczność w stanie wznowy uogólnionej	0,685	0,620	0,735

iDFS – stan wolny od choroby inwazyjnej

Poniżej przedstawiono wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki w wariantcie bez RSS znajdują się w rozdz. 8.1.2. AE wnioskodawcy.



Rysunek 6. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości, wariant z RSS

Najwyższe wartości ICUR uzyskano przy

Natomiast największy wpływ na zmniejszenie ICUR miało uwzględnienie

W przypadku pozostałych testowanych parametrów

zmiany wyniku nie przekraczały

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 8.1.1. AE wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

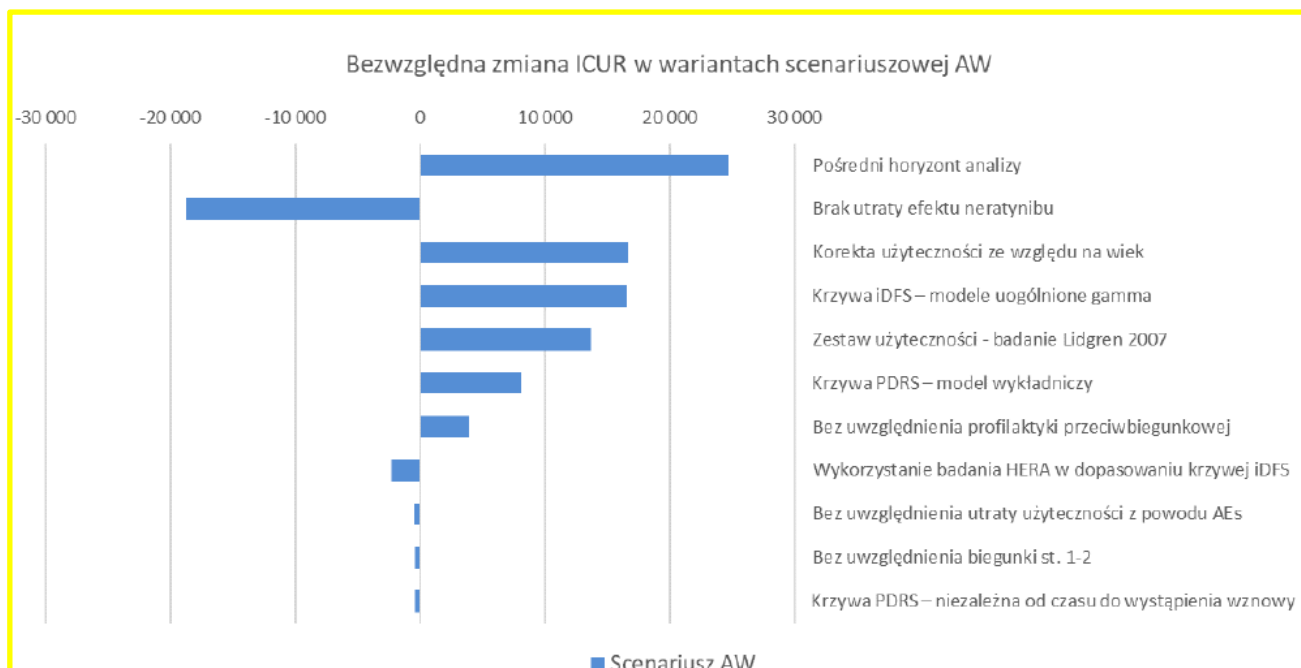
W poniższej tabeli przedstawiono opis scenariuszy wykorzystanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

Tabela 37. Scenariusze testowane w deterministycznej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
S.1	Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS	model Weibulla sklejany z 1 węzłem wewnętrznym	modele uogólnione gamma (dopasowane niezależnie dla porównywanych ramion)
S.2	Wykorzystanie danych z badania HERA w dopasowaniu krzywej iDFS	Nie	Tak
S.3	Czas trwania efektu neratynibu		
S.4	Model parametryczny PDRS (przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej)	model Gompertza	model wykładniczy
S.5	Zależność PDRS od czasu do wystąpienia wznowy	Tak (oddzielne modele dla wczesnych i późnych wznów)	Nie (wspólny model niezależnie od czasu do wznowy)
S.6	Zestaw użyteczności stanów zdrowia	Zestaw użyteczności na podstawie badania ExteNET oraz publikacji Lidgren 2007	Zestaw użyteczności na podstawie wyłącznie badania Lidgren 2007
S.7	Korekta użyteczności ze względu na wiek	Brak uwzględnienia korekty	Z uwzględnieniem korekty
S.8	Uwzględnienie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tak	Nie
S.9	Uwzględnienie biegunki 1 i 2 stopnia	Tak	Nie
S.10	Uwzględnienie profilaktyki przeciwbiegunkowej w ramieniu neratynbu	Tak	Nie
S.11	Horyzont analizy	Dożywotni (55 lat)	30 lat

iDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; PDRS – przeżycie po wystąpieniu wznowy uogólnionej

Poniżej przedstawiono wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki w wariantcie bez RSS znajdują się w rozdz. 8.1.2. AE wnioskodawcy.



Rysunek 7. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant z RSS

Największy wpływ na wynik w scenariuszowej analizie wrażliwości z RSS miało przyjęcie

Z kolei największy spadek wartości ICUR odnotowano dla założenia o

Szczegółowe wyniki

znajdują się w rozdz. 8.1.1. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, ze względu na niewielki udział w współpłaceniu pacjentów, odstąpiono od perspektywy wspólnej,
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym (55 lat).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy z badania ExteNET dla stanu iDFS oraz remisja. Dla pozostałych stanów zdrowia uwzględniono użyteczności z publikacji Lidgren 2007, odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie podstawowej, użyteczności dla stanu zdrowia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) przyjęto na podstawie danych niepublikowanych z badania ExteNET. W uzasadnieniu wyboru powołano się na zgodność populacji objętej tym badaniem z populacją wnioskowaną oraz faktem, że pomiar użyteczności w badaniu ExteNET przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D, który jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016. Dla stanu wznowa miejscowa i uogólniona dane z badania nie były dostępne. Wobec tego wartości użyteczności dla tych stanów przyjęto z publikacji Lidgren 2007, która zdaniem wnioskodawcy była najbardziej zbliżona do modelu ekonomicznego spośród pozostałych odnalezionych publikacji.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

„Modelowanie krzywych iDFS:



Brak rutynowej profilaktyki przeciwbiegunkowej w badaniu ExteNET:

- W wariacie podstawowym analizy założono stosowanie profilaktyki przeciwbiegunkowej u wszystkich pacjentek leczonych neratynibem, co jest zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Nerlynx (...). W badaniu rejestracyjnym ExteNET, stanowiącym źródło danych o skuteczności oraz zużycia neratynibu w modelu, nie stosowano rutynowo profilaktyki przeciwbiegunkowej. W konsekwencji, niemal 40% pacjentek nie ukończyło planowanego 12-miesięcznego kursu leczenia, a średni czas stosowania neratynibu wyniósł 8,1 miesiąca, przy średniej względnej intensywności dawki wynoszącej 88% (dane dla podgrupy HR+, ≤1 rok od ukończenia TRAS adj.). Wydaje się, że w sytuacji zastosowania ścisłej profilaktyki biegunki, odsetek pacjentek przerywających terapię z powodu biegunki byłby niższy od zaobserwowanego w badaniu, co przekładałoby się na wydłużenie średniego czasu leczenia neratynibem w populacji docelowej. W związku z powyższym, czas stosowania neratynibu w warunkach programu lekowego (z zastosowaniem rutynowo profilaktyki przeciwbiegunkowej) może być średnio dłuższy niż przyjęty w modelu (...)

Przeżycie po wystąpieniu wznowy uogólnionej:

- Krzywe PDRS (przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej) w modelu wyznaczono w oparciu o dane z badania ExteNET. Pacjentki w badaniu ExteNET nie były obserwowane pod kątem rodzaju dalszego

aktywnego leczenia po wystąpieniu wznowy, stąd struktura leczenia systemowego wznów uogólnionych w badaniu nie jest znana. Biorąc pod uwagę, że rodzaj zastosowanego leczenia mBC może istotnie wpływać na przeżycie całkowite (np. dowody z randomizowanego badania CLEOPATRA wskazują na istotne wydłużenie OS u pacjentek leczonych PERT+TRAS+DOC w porównaniu ze schematem bez pertuzumabu w pierwszej linii leczenia mBC; Swain 2015), krzywa PDRS oparta na badaniu ExteNET może nie być reprezentatywna dla warunków polskich w sytuacji, gdy struktura leczenia mBC w Polsce będzie znacząco odbiegać od badania ExteNET. Jak jednak wspomniano, ze względu na brak danych dotyczących rodzaju leczenia mBC w badaniu RCT, ocena ewentualnych różnic nie jest możliwa.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym. Struktura modelu wnioskodawcy generalnie w poprawny sposób oddaje przebieg analizowanego problemu zdrowotnego i była zbliżona do modeli dotyczących neratynibu i ocenianych przez zagraniczne instytucje HTA dotyczących neratynibu.

Jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów – użyteczności. W związku z przedstawionym w analizie klinicznej badaniem RCT ExteNET, wybór techniki analitycznej uznano za prawidłowy.

W ramach analizy klinicznej, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo neratynibu względem placebo wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej iDFS. Z kolei nie jest znany wpływ wnioskowanej interwencji na przeżycie całkowite pacjentów (na czas analizy w badaniu ExteNET nie osiągnięto zakładanej liczby zdarzeń). Natomiast można zaobserwować, że w modelu ekonomicznym wnioskodawcy generowane są [redacted], co w świetle braku dowodów klinicznych dla OS wpływa na niepewność uzyskanych wyników.

Modelowanie skuteczności porównywanych interwencji oparto przede wszystkim o surogatowy punkt końcowy z badania ExteNET, jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, iDFS. Ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów, w modelu zastosowano dodatkowo dane dotyczące umieralności ogólnej populacji. W ramach analizy podstawowej do modelowania tego parametru [redacted]. W opinii NICE¹ oraz CADTH² lepszym dopasowaniem cechowała się krzywa uogólniona gamma, zwłaszcza w świetle ograniczeń badania klinicznego i braku dojrzałych danych OS. Zastosowanie modelu uogólnionego gamma testowano w ramach analizy wrażliwości ([redacted], patrz rozdz. 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości). Ponadto ekstrapolacja danych iDFS wykracza znacznie poza horyzont badania, w związku z tym istnieje niepewność co do czasu trwania efektu neratynibu.

W ramach modelowania wznowy uogólnionej, udziały poszczególnych schematów leczenia wybrano w oparciu m.in. o raport NICE TA 509, w związku z czym mogą one odbiegać od praktyki klinicznej w Polsce. Dodatkowo w ramach aktualnego programu lekowego B.9 u pacjentek ze wznową uogólnioną finansowany jest również trastuzumab emtazyny. Warto jednak nadmienić, że na dzień złożenia niniejszego wniosku nie był on objęty refundacją.

Wybór komparatora był spójny z pozostałymi analizami wnioskodawcy. Ocenę wyboru technologii alternatywnej przedstawiono w rozdz. 3.6.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane kliniczne pochodzą głównie z badania ExteNET zatem należy mieć na uwadze ograniczenia tego badania, takie jak wielokrotne zmiany w protokole badania czy analiza wyników dla populacji docelowej w oparciu o analizę post-hoc w podgrupach (patrz rozdz. 4.1.3.2 „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”).

Populacja objęta badaniem ExteNET była szersza niż populacja docelowa dla niniejszego wniosku. W związku z tym analiza efektywności klinicznej neratynibu została oparta o dane dla subpopulacji pacjentek z w/w badania (tj. podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem), dla której to wyniki prezentowane są jedynie w postaci abstraktu i plakatu konferencyjnego. Stanowi to znaczne ograniczenie wiarygodności danych i analizy.

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta612> (dostęp 11.08.2020 r.)

² <https://www.cadth.ca/nerlynx-hormone-receptor-positive-breast-cancer-details> (dostęp 11.08.2020 r.)

Przyjęte w analizie wnioskodawcy wartości użyteczności pochodzą bezpośrednio z badania ExteNET (dane niepublikowane) oraz z publikacji Lidgren 2007. Wpływ przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności na podstawie wyłącznie danych z Lidgren 2007 testowano w analizie wrażliwości (). Nie testowano wartości z pozostałych publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe są zgodne z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym oraz aktualne na dzień złożenia wniosku. Warto wspomnieć, że w wyniku wejścia kolejnego Obwieszczenia MZ (z dnia 20.12.2019 r.) nastąpiła zmiana podstawy limitu, a co za tym idzie obniżenie cen produktów leczniczych z grupy limitowej 1082.0 Trastuzumabum.

Jak wykazała analiza wrażliwości wnioskodawcy, wśród parametrów niepewnych największy wpływ na wzrost ICUR miało przyjęcie:

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną i ocenę konwergencji. Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości, testowanie powtarzalności wyników przy wprowadzaniu takich samych wartości wejściowych oraz analizę poprawności formuł zastosowanych w modelu wnioskodawcy. Analiza konwergencji polegała na porównaniu wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy z innymi analizami dedykowanymi temu samemu problemowi zdrowotnemu. Z kolei w ramach walidacji zewnętrznej dokonano porównania wyznaczonych w modelu w ramieniu komparatora (brak przedłużonego leczenia uzupełniającego anty-HER2) odsetków przeżycia: wolnego od wznowy choroby (iDFS) oraz całkowitego (OS) z wynikami dwóch dużych badań RCT oceniających długookresową skuteczność leczenia uzupełniającego trastuzumabem: HERA (ostateczne wyniki opisane w publikacji Cameron 2017 wraz z suplementem) oraz BCIRG 006 (Slamon 2015), w okresie wykraczającym poza horyzont badania ExteNET. Uzyskane w ramach ekstrapolacji niniejszej analizy odsetek 9- i 11-letni OS dla placebo był zbliżony do wyników z badania HERA i BCIRG 006. Natomiast wartości 9-letniego iDFS były wyższe w modelu wnioskodawcy względem w/w badań. Odnotowane różnice wnioskodawca uzasadniał różnicami w definicji punktów końcowych (iDFS w ExteNET vs DFS w HERA / BCIRG 006) oraz różnicami w charakterystykach populacji między badaniami.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za niewystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania neratynibu (produkt leczniczy Nerlynx) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności w dożywotnim (55-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Komparatorem było placebo rozumiane jako monitorowanie pacjentek oraz stosowanie uzupełniającej hormonoterapii, bez stosowania dalszego leczenia uzupełniającego anty-HER2.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie neratynibu w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. W wariancie z RSS wykazano, że wnioskowana technologia jest [REDACTED]. Natomiast przy braku uwzględnienia RSS oszacowana wartość ICUR znajduje się [REDACTED].

Oszacowana wartość progowa wyniosła [REDACTED] i jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto, wynoszącej [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności neratynibu względem placebo wynosi [REDACTED] w wariancie z RSS [REDACTED] w wariancie bez RSS.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości najwyższe wartości ICUR uzyskano przy przyjęciu [REDACTED]. Natomiast największy wpływ na zmniejszenie ICUR miało uwzględnienie [REDACTED].

Natomiast analiza scenariuszowa wykazała, że największy wpływ na wynik w wariancie z RSS miało przyjęcie [REDACTED].

Z kolei największy spadek wartości ICUR odnotowano dla założenia o [REDACTED].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu”.

Populacja

Populację docelową stanowią dorosłe pacjentki z wczesnym, HER2-dodatnim (nadekspresją HER2 lub amplifikacją genu HER2) inwazyjnym rakiem piersi z udokumentowaną obecnością receptorów steroidowych (ER i/lub PgR), które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu (opis kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego w rozdziale „3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie”).

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2021 do 31 grudnia 2024 r.

Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Nerlynx (neratynib) nie jest refundowany w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego

Aktualnie, po zakończeniu rocznego leczenia uzupełniającego trastuzumabem, nie jest stosowana terapia celowana anty-HER2, natomiast postępowanie a u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych polega na uzupełniającej hormonoterapii, obserwacji i wykonywaniu badań kontrolnych (m.in. mammografii).

- scenariusz nowy – przedstawia sytuację, w której produkt leczniczy Nerlynx, jest refundowany w rozpatrywanej populacji docelowej chorych w ramach programu lekowego „LECZENIE POOPERACYJNE RAKA PIERSI NERATYNIBEM (ICD-10 C50)”.

Refundacja produktu leczniczego Nerlynx spowoduje zmiany dotychczasowej struktury rynku wynikające z częściowego zastąpienia aktualnie stosowanej technologii (obserwacja pacjentek, bez dalszego leczenia celowanego anty-HER2) przez leczenie uzupełniające z zastosowaniem neratynibu przez okres 1 roku. W scenariuszu nowym przyjęto, że odsetek pacjentek z populacji docelowej, która otrzyma neratynib wynosi 10%, 39%, 50% i 68% w kolejnych czterech latach refundacji produktu Nerlynx.

Powyższe scenariusze analizowano w trzech wariantach, zależnych od wielkości oszacowanej populacji docelowej: podstawowy, minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono finansowanie ocenianej technologii medycznej w ramach oddzielnej grupy limitowej. W związku z tym, że w grupie limitowej obecna będzie tylko jedna prezentacja leku Nerlynx przyjęto, że będzie ona wyznaczała podstawę limitu w grupie.

Analiza wrażliwości

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegółowy opis testowanych parametrów znajduje się w AWB wnioskodawcy - rozdział **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, skonstruowanych w oparciu o alternatywne oszacowania dotyczące prognozowanej penetracji rynku przez neratynib.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2016.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej. Koszty oszacowane w analizie ekonomicznej, uwzględniono po przeliczeniu na kolejne miesiące od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami i pomnożono przez liczbę pacjentek rozpoczynających leczenie w danych miesiącach.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Wielkość populacji w której technologia może być stosowana w wariancie podstawowym analizy, zostały oszacowane na podstawie danych NFZ i KRN dotyczących zachorowalności na raka piersi, danych sprawozdawczych Funduszu oraz opublikowanych badań epidemiologicznych i klinicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne etapy szacowania populacji przez wnioskodawcę, przy uwzględnieniu kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 39.

	1	2	

MPZ - Mapa Potrzeb Zdrowotnych; pCR - całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. pathologic complete response);

Źródło: AWB wnioskodawcy;

Koszty

W modelu wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych z perspektywy płatnika publicznego:

- koszty związane ze stosowaniem neratynibu;
- koszty neratynibu;
- koszty podania neratynibu;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty profilaktyki przeciwbiegunkowej podczas leczenia neratynibem;
- koszty monitorowania w stanach zdrowotnych;
- koszty leczenia wznowy raka piersi;
- koszty leczenia wznowy miejscowej;
- koszty leczenia systemowego wznowy uogólnionej.

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację ceny produktu Nerlynx. Wnioskodawca zaproponował RSS typu „price volume”, opis umowy podziału ryzyka przedstawiono w rozdziale „3.1.2.1.Wnioskowany sposób finansowania”.

Tabela 40. Ceny produktu leczniczego Nerlynx

Prezentacja		Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)
Nerlynx 180 tab. a 40 mg	bez RSS			
	z RSS	-	-	

Źródło: AWB wnioskodawcy;

W celu obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej, określono zużycie zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków. Zużycie technologii medycznych wnioskodawca oszacował na podstawie wyników modelu ekonomicznego. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane koszty uwzględnione w AWB wnioskodawcy.

Tabela 41. Zestawienie parametrów kosztowych

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące kosztów i zużycia zasobów		
Średni czas leczenia neratynibem	8,1 mies.	Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia TRAS adj.)
Względna intensywność dawki neratynibu (RDI)	87,65%	Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia TRAS adj.)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Miesięczny koszt wizyt ambulatoryjnych w programie lekowym	108,16 PLN	Założono 1 wizytę ambulatoryjną w programie / mies.
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	1 725,00 PLN	Przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia adjuwantowego raka piersi (w programie B.9)
Miesięczny koszt uzupełniającej hormonoterapii	32,27 PLN	Częstość stosowania HT, udziały poszczególnych rodzajów HT – badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok po TRAS adj.) Dawkowanie: <i>PUO 2018, ChPL</i> Ceny jednostkowe: <i>Obwieszczenie MZ 23/10/2019</i>
Koszt profilaktyki przeciwbiegunkowej	25,38 PLN	Schemat dawkowania loperamidu: badanie <i>CONTROL</i> Cena jednostkowa: <i>Obwieszczenie MZ 23/10/2019</i>
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (na 1 pacjentkę)	Neratynib – 1 825 PLN Placebo – 178 PLN	Badania <i>ExteNET, CONTROL</i> (częstości zdarzeń); <i>Ługowska 2012, NFZ 88/2019</i> (koszty jednostkowe zdarzeń)
Miesięczny koszt monitorowania w stanie iDFS	5,58 PLN (Rok 1-4)	Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS:
Miesięczny koszt monitorowania w stanie wznowy miejscowej	77,42 PLN	Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS:
Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji	43,17 PLN (Rok 1) 5,58 PLN (Rok 2-5)	Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS:
Koszt leczenia wznowy miejscowej raka piersi	18 377 PLN	Ścieżka leczenia – na podst. <i>PUO 2018</i> Wyceny świadczeń – Portal Statystyki NFZ
Koszt leczenia wznowy uogólnionej raka piersi	Wznowa ≤12 mies. po zakończeniu leczenia TRAS adj.: 68 759 PLN Wznowa >12 mies. po zakończeniu leczenia TRAS adj.: 505 676 PLN	Udziały poszczególnych schematów – na podstawie <i>MZ 23/10/2019, PUO 2018</i> oraz <i>AWA Kadcyła 2019</i> Schematy dawkowania i czasy leczenia – na podstawie badań RCT Ceny jednostkowe leków – <i>DGL 28/06/2019, DGL 02/12/2019</i> i <i>Obwieszczenie MZ 23/10/2019</i> Wyceny świadczeń – <i>NFZ</i>

Źródło: AWB wnioskodawcy;

Struktura zmian w rynku

Refundacja produktu Nerlynx spowoduje częściowe zastąpienie aktualnie stosowanej technologii opcjonalnej (obserwacja pacjentek, bez dalszego leczenia celowanego anty-HER2) przez wnioskowaną technologię. Poziom zastępowania aktualnego leczenia przez terapię neratynibu w wariantcie podstawowym oszacowano w oparciu o prognozę udziałów rynkowych produktu Nerlynx otrzymaną od Wnioskodawcy. Oszacowanie udziałów procentowych w liczbie nowych pacjentek w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

W wariantcie minimalnym i maksymalnym udziały w rynku zostały oszacowane na podstawie rekomendacji refundacyjnych odpowiednio z Australii (*PBAC 2019*) i Anglii (*NICE TA612*).

Tabela 42. Udziały procentowe (w liczbie nowych pacjentek) w scenariuszu istniejącym i nowym

Warianty	Scenariusz nowy			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
wariant podstawowy				
Obserwacja	■	■	■	■
Neratin b	■	■	■	■
wariant minimalny				
Obserwacja	■	■	■	■
Neratin b	■	■	■	■
wariant maksymalny				

Warianty	Scenariusz nowy			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Obserwacja				
Neratin b				
wariant*	Scenariusz istniejący			
Obserwacja	100%	100%	100%	100%
Neratin b	0%	0%	0%	0%

*W scenariuszu istniejącym we wszystkich trzech analizowanych wariantach (podstawowy, minimalny i maksymalny) udziały neratynibu wynosiły 0% w czterech kolejnych latach analizy;

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku w scenariuszu nowym – wariant podstawowy (minimalny – maksymalny)*				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant podstawowy (minimalny – maksymalny)**				

*Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie, stanowiąca iloczyn pacjentek z populacji docelowej („pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku”) i odsetka pacjentek, które otrzymają neratynibem przedstawionego w niniejszym opracowaniu w „Tabela 42. Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym i nowym”;

**Łączna liczba wszystkich pacjentek objętych leczeniem neratynibem w danym roku, obejmująca pacjentki nowo włączone i kontynuujące terapię rozpoczętą w poprzednim roku;

Wnioskodawca nie odniósł się do populacji wynikającej z dodatkowych zapisów wnioskowanego programu lekowego:

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy, perspektywa NFZ bez RSS (z RSS). Oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite różniące				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite różniące				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty całkowite różniące				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego „LECZENIE POOPERACYJNE RAKA PIERSI NERATYNIBEM (ICD-10 C50)” spowoduje

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział „6.1.2.Dane wejściowe do modelu” -> Tabela 39
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W wariantie podstawowy udziały w rynku w scenariuszu nowym zostały ustalone arbitralnie, oszacowania te ustalono w oparciu o prognozę udziałów rynkowych produktu Nerlynx otrzymaną od Wnioskodawcy. Dodatkowo wnioskodawca w ramach scenariuszy skrajnych testował alternatywne wartości dla udziału rynkowych produktu Nerlynx.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych ze strony NFZ, (https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms) nie było możliwości oszacowania populacji pacjentów leczonych przedoperacyjnie trastuzumabem w ramach programu lekowego B.9. Całkowita liczba pacjentów leczonych trastuzumabem sc wyniosła: 2928, 2863, 2943, 2912, 2948, 2925, 2926, 2932, 2863, 2953, 2918, 2813 odpowiednio od stycznia do grudnia 2018. Łącznie objętych leczeniem trasztuzumabem sc i iv w 2018 było 5588 i 1490 pacjentów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca deklaruje dostawę
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały szczegółowo opisane w AWB Wnioskodawcy w rozdziałach „8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny” i „8.3 Analiza wrażliwości”.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy, nie zidentyfikowano błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Produkt leczniczy Nerlynx będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej.

Populacja

Populację docelową stanowią dorosłe pacjentki z wczesnym, HER2-dodatnim (nadekspresją HER2 lub amplifikacją genu HER2) inwazyjnym rakiem piersi z udokumentowaną obecnością receptorów steroidowych (ER i/lub PgR), które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu. Liczebność populacji docelowej, wnioskodawca określił na podstawie danych NFZ i KRN dotyczących zachorowalności na raka piersi, danych sprawozdawczych Funduszu oraz opublikowanych badań epidemiologicznych i klinicznych

Całkowita populacja pacjentek, które kwalifikowałyby się do stosowania neratynibu w ramach wnioskowanego programu wynosi: [redacted] w kolejnych latach, natomiast zgodnie z założeniem wnioskodawcy populacja, która otrzyma w scenariuszu nowym neratynib wynosi [redacted].

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję oszacował populację pacjentek z rakiem piersi z HER2-dodatnim z ekspresją ER/PR(+) bez przerzutów odległych na 700 pacjentek.

Głównym ograniczeniem analizy jest:

- zaczepnięto dane kosztowe z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami niniejszej analizy.

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 11 AWB wnioskodawcy):

- „w oszacowaniu liczebności populacji docelowej posłużono się częściowo danymi epidemiologicznymi z innych krajów. W szczególności, odsetek pacjentek z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych zaczerpnięto z analizy NICE (NICE TA569), co było uzasadnione brakiem analogicznych publikowanych danych pochodzących z populacji polskiej. Należy jednak zaznaczyć, że najważniejsze parametry oszacowania populacji, tj. liczba pacjentek stosujących leczenie przed- i pooperacyjne anty-HER2, oszacowano w oparciu o polskie dane, a wykorzystane wskaźniki kliniczne z innych krajów nie powinny się znacząco różnić w warunkach polskich

- Prognozowanie przyszłych udziałów rynkowych neratynibu jest obarczone niepewnością, gdyż ewentualne wprowadzenie w najbliższych latach innych terapii anty-HER2 wskazanych do stosowania w leczeniu uzupełniającym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi (m.in. trastuzumab emtanzyna, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem) może zmienić standardy leczenia pooperacyjnego i w konsekwencji wpłynąć na strukturę udziałów w rozważanej populacji. [redacted]

[redacted] w związku z czym obecność na rynku innych niż monoterapii trastuzumabem terapii adjuwantowych nie powinna znacząco wpłynąć na liczebność populacji docelowej dla produktu Nerlynx”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

Opis założeń dla obliczeń przeprowadzonych w ramach scenariuszy skrajnych opisano w niniejszym opracowaniu w rozdziale „6.1.2.Dane wejściowe do modelu” oraz w AWB wnioskodawcy w rozdziale „4 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)”.

W tabelach poniżej przedstawiono obliczenia dla wariantu minimalnego i maksymalnego.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny, perspektywa NFZ z RSS. Oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty całkowite różniące	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty całkowite różniące	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty całkowite różniące	■	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie minimalnym, finansowanie produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego spowoduje

Inkrementalne wydatki w wariantcie minimalnym względem oszacowania w wariantcie podstawowym.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalnym, perspektywa NFZ z RSS. Oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty całkowite różniące	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty całkowite różniące	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty całkowite różniące	■	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie maksymalnym, finansowanie produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego spowoduje [REDACTED]

Inkrementalne wydatki w wariantcie maksymalnym [REDACTED] względem oszacowania w wariantcie podstawowym.

Wyniki w wariantcie minimalnym i maksymalnym bez uwzględnienia RSS znajdują się w AWB wnioskodawcy w rozdziale „8.2Warianty skrajne – minimalny i maksymalny”.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Opis parametrów wraz z zakresem zmienności opisano w AWB wnioskodawcy w rozdziale „8.3 Analiza wrażliwości”.

Testowanie parametrów takich jak (czas stosowania neratynibu, intensywność dawki neratynibu, koszt leczenia wznowy uogólnionej, odsetek chorych bez pCR po leczeniu przedoperacyjnym, odsetek chorych bez wznowy / zgonu po leczeniu uzupełniającym TRAS, krzywa czasu trwania leczenia neratynibem, analiza uwzględniająca wyłącznie koszty leczenia uzupełniającego (koszty związane z neratynibem, leczenie AEs, hormonoterapia uzupełniająca)) w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, [REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS i bez RSS znajdują się w AWB wnioskodawcy w rozdziałach 8.3.1 i 8.3.2.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

„Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anti-HER2 mniej niż rok temu”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przy czym wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W analizie uwzględniono 4-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2021 do 31 grudnia 2024 r.

Oszacowana liczebność populacji docelowej pacjentek, które kwalifikowałyby się do stosowania neratynibu w przedłużonym leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, wynosi: [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy (lata 2021-2024). Wnioskodawca w scenariuszu nowym przyjął, że odsetek pacjentek z populacji docelowej, która otrzyma neratynib wynosi [REDACTED] w kolejnych czterech latach refundacji produktu Nerlynx.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego „LECZENIE POOPERACYJNE RAKA PIERSI NERATYNIBEM (ICD-10 C50)” [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wnioskodawca przedstawił w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania mające na celu wygospodarowanie środków równoważących wpływ na budżet płatnika decyzji o refundacji leku Nerlynx.

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 4 analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 48. Wybrane zapisy programu lekowego z zapisami ChPL Nerlynx i opinią eksperta

Projekt programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem”	Komentarz Agencji
<p>[Redacted text]</p>	<p>Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu.</p> <p>[Redacted text]</p> <p>W wytycznych klinicznych ESMO 2019, NCCN 2019, Gallen 2019 rekomendowane jest stosowanie neratynibu u wybranych pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy (cecha N+ z zajęętymi węzłami chłonnyymi), jednakże nie odnaleziono informacji odnośnie stosowania neratynibu u chorych poddanych przedoperacyjnej chemioterapii i terapii anti-HER2 zawierającej trastuzumab, którzy nie uzyskali całkowitej remisji.</p>
<p>Schemat dawkowania</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Nerlynx zalecana dawka produktu leczniczego Nerlynx wynosi 240 mg (sześć tabletek po 40 mg), podawane doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez okres jednego roku.</p> <p>Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych - zaleca się, aby dawkowanie produktu leczniczego Nerlynx modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania i poziom tolerancji indywidualnie dla każdego z pacjentów.</p>
<p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>Brak uwag</p>

Czas leczenia 	<p>W badaniu ExteNET czas leczenia neratynibem vs placebo wynosił 353 dni vs 360 dni. W wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji na temat czasu leczenia neratynibem.</p>
Kryteria wyłączenia z programu 	<p>Zgodnie z opinią eksperta Dr n. med. Wiesław Bal „Brak danych u chorych po leczeniu pertuzumabem”.</p>



➤ Uwagi ekspertów

Tabela 49. Uwagi ekspertów klinicznych do proponowanego programu lekowego

Część programu	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji	Brak uwag
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	Brak uwag
Czas leczenia	Brak uwag
Kryteria wyłączenia	„Brak danych u chorych po leczeniu pertuzumabem”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Dodanie do badań TK głowy z kontrastem lub MR głowy (z kontrastem lub bez)”
Monitorowanie leczenia	Brak uwag
Monitorowanie programu	Brak uwag

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nerlynx w leczeniu raka piersi przeszukiwano, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 3 rekomendacje refundacyjne (NICE 2019, CADTH 2019, PBAC 2019) oraz 1 rekomendację w toku (SMC). Rekomendacje refundacyjne dotyczyły przedłużonego leczenia adjuwantowego dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu. Brytyjska agencja HTA wydała pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną (NICE 2019), dla finansowania przedłużonego leczenia adjuwantowego neratynibem dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z udziałem trastuzumabu mniej niż rok temu. Rekomendacje CADTH 2019 i PBAC 2019 nie zalecają finansowania negatywną neratynibu, wskazując na niepewność związaną z oszacowaniem korzyści klinicznej terapii neratynibem. W rekomendacjach NICE 2019 i PBAC 2019 wskazano, że oszacowania ekonomiczne były obarczone dużą niepewnością, natomiast w rekomendacji CADTH 2019 było możliwości oceny efektywności kosztowej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Nerlynx

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Pozytywna warunkowa	Przedłużone leczenie adjuwantowe dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu.	<p>Neratyn b jest zalecany jako opcja w przedłużonym leczeniu uzupełniającym raka piersi we wczesnym stadium z dodatnim receptorem (HER2) u osób dorosłych, które ukończyły terapię uzupełniającą opartą na trastuzumabie mniej niż 1 rok temu, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ trastuzumab był jedyną terapią anti-HER2 stosowaną w ramach leczenia adjuwantowego, ▪ było zastosowane leczenie neoadjuwantowe z udziałem chemioterapii, po którym u pacjentek stwierdzono chorobę resztkową w piersi lub zajęcie węzłów chłonnych, ▪ wnioskodawca zobowiąże się do obniżenia ceny leku <p><u>Uzasadnienie</u> U pacjentek leczonych neratynibem stwierdzono niższe ryzyko wznowy raka piersi w porównaniu do chorych stosujących placebo. Nie jest znany wpływ neratynibu na całkowite przeżycie, bowiem ostateczne wyniki badań nie są jeszcze dostępne. Oszacowanie współczynnika efektywności kosztów określono jako niepewne, ale mieszczące się w zakresie wartości uznawanych za akceptowalne przez NICE.</p>
CADTH 2019 (Kanada)	negatywna	Przedłużone leczenie adjuwantowe dorosłych	Nerlynx (neratynib) nie jest rekomendowany do leczenia pacjentów na raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść
		chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu	receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż 12 miesięcy temu. <u>Uzasadnienie</u> Wskazywano na niepewność związaną z oszacowaniem korzyści klinicznej terapii neratynibem. Komitet odnotował wysoką niepewność związaną z wynikami przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej IDFS ((ang. invasive-disease-free survival), dla którego analiza we wnioskowanej populacji chorych przeprowadzona była w ramach nie predefiniowanej wcześniej analizy w podgrupach. Dodatkowo wskazywano na niepewność wpływającą liczne zmiany w protokole badania klinicznego oraz brak danych dotyczących przeżycia całkowitego (nieprzedstawionych z uwagi na brak ich dojrzałości). Z uwagi na niepewność związaną z przedstawionymi danymi i korzyściami inkrementalnymi, zwrócono także uwagę na brak możliwości oceny efektywności kosztowej.
PBAC 2019 (Australia)	negatywna	Leczenie dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu	Neratyn b nie jest zalecany do przedłużonego leczenia uzupełniającego we wczesnym stadium raka piersi z nadekspresją / amplifikacją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2 +) we wczesnym stadium, po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym oparte na trastuzumabie. <u>Uzasadnienie</u> Wskazano na niepewność związaną z korzyściami klinicznymi neratynib oraz niewielką i niepewną korzyść z leczenia neratynibem, która jest związana z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events), w szczególności ciężkich m.in. biegunki (ang. severe diarrhoea). Dodatkowo wskazano, że oszacowania ekonomiczne były obciążone dużą niepewnością, jak również zaobserwowano przeszacowanie kosztów i zużycia leku.
SMC (Szkocja)	b.d.	Przedłużone leczenie adjuwantowe dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu.	Ocena w toku.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	-	Nie
Belgia	Nd.	Nd.	Nd.
Bulgaria	Nd.	Nd.	Nd.
Chorwacja	Nd.	Nd.	Nd.
Cypr	Nd.	Nd.	Nd.
Czechy	Nd.	Nd.	Nd.
Dania	Nd.	Nd.	Nd.
Estonia	Nd.	Nd.	Nd.
Finlandia	Nd.	Nd.	Nd.
Francja	Nd.	Nd.	Nd.
Grecja	Nd.	Nd.	Nd.
Hiszpania	Nd.	Nd.	Nd.
Holandia	Nd.	Nd.	Nd.
Irlandia	Nd.	Nd.	Nd.
Islandia	Nd.	Nd.	Nd.
Liechtenstein	Nd.	Nd.	Nd.
Litwa	Nd.	Nd.	Nd.
Luksemburg	Nd.	Nd.	Nd.
Łotwa	Nd.	Nd.	Nd.
Malta	Nd.	Nd.	Nd.
Niemcy	100%	-	Nie
Norwegia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Portugalia	Nd.	Nd.	Nd.
Rumunia	Nd.	Nd.	Nd.
Słowacja	Nd.	Nd.	Nd.
Słowenia	Nd.	Nd.	Nd.
Szwajcaria	Nd.	Nd.	Nd.
Szwecja	Nd.	Nd.	Nd.
Węgry	Nd.	Nd.	Nd.
Wielka Brytania	100%	-	Nie
Włochy	Nd.	Nd.	Nd.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Nerlynx jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLR.4600.1966.2019.17.MO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie

- Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, 180, tabl., kod EAN: 05909991414009

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

Do zlecenia MZ załączono dodatkowo połączony program lekowy B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy piersi (sutka) ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Według danych KRN w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) kobiet oraz 149 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (standaryzacja na świat) kobiet na raka piersi w 2016 roku wyniósł 54,04/100 000 i był wyższy od oszacowanego w 2014 r. W 2016 r. odnotowano 6 493 zgonów kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonu wśród kobiet (14,5% wszystkich zgonów wśród kobiet, standaryzowany współczynnik umieralności 14,9/100 000 – zbliżony od odnotowanego w 2014 roku).

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla ocenianej technologii wskazanym przez wnioskodawcę jest standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego +/- placebo. W uzasadnieniu wnioskodawcy zamieszczono informację: „Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż w leczeniu okołoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi zalecana jest chemioterapia w połączeniu z trastuzumabem, który powinien być stosowany przez rok. W warunkach polskich pacjentki po przebytych leczeniu uzupełniającym opartym na trastuzumabie nie otrzymują dalszego leczenia celowanego anty-HER2, a postępowanie u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych ogranicza się do stosowania uzupełniającej hormonoterapii, obserwacji i wykonywania badań kontrolnych. W związku z powyższym należy uznać, że komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest standardowa opieka bez stosowania terapii anty-HER2, tj. monitorowanie pacjentek i stosowanie uzupełniającej hormonoterapii.”

Zgodnie z opinią eksperta dr n. med. Wiesława Bala, w ocenianym wskazaniu jest „brak dostępnego leczenia dla tej grupy chorych w Polsce”. „Celem uniknięcia problemów związanych min. z nowymi umowami Ośrodków Onkologicznych z Oddziałami NFZ scalenie programu w jeden wspólny jest bardzo potrzebne.

Wybór komparatora można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS), po 2 i po 5 latach obserwacji, dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego **Ejlertsen 2019** i plakatu konferencyjnego **Gnant 2018**. Dane w populacji pacjentek z nowotworem z ekspresją receptorów hormonalnych HR+, zamieszczono na podstawie publikacji **Chan 2016** i oniesienia konferencyjnego **Chia 2017**.

Ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu wśród pacjentek otrzymujących neratynib w ciągu roku po zakończeniu terapii trastuzumabem, u których stwierdzono ekspresję receptorów hormonalnych, było istotnie

statystycznie niższe w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do grupy placebo po 2 latach obserwacji HR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,78), p = 0,002, natomiast po 5 latach obserwacji HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), p = 0,002. Dwuletnie przeżycie wolne od zdarzeń choroby inwazyjnej lub zgonu wyniosło 95,3% w grupie interwencji, oraz 90,8% w grupie kontrolnej, a pięcioletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu wyniosło 90,8% w grupie neratynibu oraz 85,7%. W podgrupie chorych z HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, które nie uzyskały całkowitej odpowiedzi w obrazie patologicznym (pCR) po leczeniu neoadjuwantowym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą neratynibu a placebo w ryzyku nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu po 2 latach obserwacji HR = 0,64 (95% CI: 0,30; 1,29), natomiast po 5 latach obserwacji HR = 0,60 (95% CI: 0,33; 1,07). Wśród kobiet z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem, u których stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych przez komórki guza (n = 1079) w 5-letnim okresie obserwacji ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze o około 40% po zastosowaniu neratynibu w porównaniu z placebo, a wynik był istotnie statystycznie: HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85). Pacjentki z nowotworem wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), otrzymujące neratynib miały istotnie statystycznie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo, zarówno po 2 latach, HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,77) i HR = 0,49 (95% CI: 0,31; 0,75), p < 0,001, jak i po 5 latach obserwacji: HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83). Odsetek chorych uzyskujących IDFS był wyższy w grupie neratynibu, w porównaniu do placebo, a różnica w odsetku wyniosła 4,1 punktów procentowych po 2 latach, oraz 4,4 punkty procentowe po 5 latach.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem przedstawiono na podstawie doniesienia konferencyjnym **Gnant 2018** (plakat). W tej podgrupie chorych uwzględniono 1319 pacjentek (662 vs 657, NER vs PBO). Mediana czasu leczenia wśród tych chorych wyniosła 11,5 miesiąca w grupie neratynibu, oraz 11,9 miesiąca w grupie placebo. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było występowanie biegunki w 3 stopniu nasilenia, a ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe u chorych otrzymujących neratynib w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo: RR=36,58 (95% CI: 17,40; 76,90), p < 0,0001, NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001. W ramieniu neratynibu odnotowano również istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej zdarzenia prowadzące do redukcji dawki leku (30,7% vs 2,0%) oraz prowadzące do wstrzymania leczenia (42,3% vs 11,4%) – ryzyko względne wystąpienia tych zdarzeń w grupie neratynibu wobec grupy kontrolnej wyniosło odpowiednio 15,50 (95% CI: 8,94; 26,87), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 4; 4) oraz 3,71 (95% CI: 2,94; 4,67), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 4). Nie odnotowano istotnie statystycznych różnic między grupami w częstotliwości występowania nudności oraz zmęczenia (oba zdarzenia w 3 stopniu nasilenia).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania neratynibu (produkt leczniczy Nerlynx) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności w dożywotnym (55-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Komparatorem było placebo rozumiane jako monitorowanie pacjentek oraz stosowanie uzupełniającej hormonoterapii, bez stosowania dalszego leczenia uzupełniającego anty-HER2.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przy czym wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W analizie uwzględniono 4-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2021 do 31 grudnia 2024 r.

Oszacowana liczebność populacji docelowej pacjentek, które kwalifikowałyby się do stosowania neratynibu w przedłużonym leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, wynosi: [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy (lata 2021-2024). Wnioskodawca w scenariuszu nowym przyjął, że odsetek pacjentek z populacji docelowej, która otrzyma neratynib wynosi [REDACTED] w kolejnych czterech latach refundacji produktu Nerlynx.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego „LECZENIE POOPERACYJNE RAKA PIERSI NERATYNIBEM (ICD-10 C50)” [REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 3 rekomendacje refundacyjne (NICE 2019, CADTH 2019, PBAC 2019) oraz 1 rekomendację w toku (SMC). Rekomendacje refundacyjne dotyczyły przedłużonego leczenia adjuwantowego dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu. Brytyjska agencja HTA wydała pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną (NICE 2019), dla finansowania przedłużonego leczenia adjuwantowego neratynibem dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z udziałem trastuzumabu mniej niż rok temu. Rekomendacje CADTH 2019 i PBAC 2019 nie zalecają finansowania negatywną neratynibu, wskazując na niepewność związaną z oszacowaniem korzyści klinicznej terapii neratynibem. W rekomendacjach NICE 2019 i PBAC 2019 wskazano, że oszacowania ekonomiczne były

obarczone dużą niepewnością, natomiast w rekomendacji CADTH 2019 było możliwości oceny efektywności kosztowej.

Uwagi dodatkowe

-

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. Wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag

Analiza kliniczna: brak uwag

Analiza ekonomiczna: brak uwag

Analiza wpływu na budżet: brak uwag

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chan 2016** Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, Robert NJ, Silovski T, Gokmen E, von Minckwitz G, Ejlersen B, Chia SK, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, Buyse M, Gore I, Smith J 2nd, Harker G, Masuda N, Petrakova K, Zotano AG, Iannotti N, Rodriguez G, Tassone P, Wong A, Bryce R, Ye Y, Yao B, Martin M. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, 92uropean92d, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(3):367-377
- Martin 2017** Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a 92uropean92d, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *The lancet Oncology* 2017; 18(12):1688-1700
- Mortimer 2019** Mortimer J, Di Palma J, Schmid K, Ye Y, Jahanzeb M. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: Analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res* 2019; 21(1)
- Delaloge 2019** Delaloge S, Cella D, Ye Y, Buyse M, Chan A, Barrios CH, Holmes FA, Mansi J, Iwata H, Ejlersen B, et al. Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2positive early-stage breast cancer: longitudinal analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Annals of oncology : official journal of the 92uropean society for medical oncology* 2019; 30(4):567-574
- Chia 2017** Chia SKL, Martin M, Iwata H, Moy B, Lalani AS, Holmes FA, Mansi J, Minckwitz G von, Buyse M, Delaloge S, Ejlersen B, Yao B, Rosales AM, Hellerstedt B, Cold S, Inoue K, Shen Z-Z, Galeano T, Barrios CH, Chan A. Abstract P1-13-03: Effects of neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in hormone receptor-positive HER2+ early-stage breast cancer: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. *Cancer Res.* 2018;78(4 Supplement):P1-13-03P1-13-03 https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/4_Supplement/P1-13-03
- Ejlersen 2019** Ejlersen B, Holmes FA, Chia SKL, Iwata H, Moy B, Delaloge S, Xu F, Barnett B, Chan A, Martin M. Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive (HR+) patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early-stage breast cancer (BC): subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. *The Breast.* 2019;44:S18-S19
- Gnant 2018** Gnant M, Martin M, Holmes F-A, Jackisch C, Chia SK, Iwata H, Moy B, Martinez N, Mansi J, Morales S, Ruiz-Borrego M, Minckwitz G von, Buyse M, Delaloge S, Bhandari M, Rosales AM, Galeano T, Fujita T, Luczak A, Barrios CH, Saura C, Rugo HS, Chien J, Johnston SR, Spencer M, Xu F, Barnett B, Chan A, Ejlersen B. Abstract P2-13-01: Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumabbased adjuvant therapy in HER2+ early-stage breast cancer: Subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. *Cancer Res.* 2019;79(4 Supplement):P2-13-01-P2-13-01 https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/4_Supplement/P2-13-01
- Mortimer 2019** Mortimer J, Di Palma J, Schmid K, Ye Y, Jahanzeb M. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: Analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res* 2019; 21(1)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2018** Denduluri N, Somerfield MR, Giordano SH. Et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018 Aug;14(8):508-510
- ESMO 2019** Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Jun 4. Pii: mdz173
- Gallen 2019** Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, PiccartGebhart M, Regan M, Senn H-J, Winner EP. Estimating the benefits of therapy for earlystage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*, mdz235, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
- NCCN 4.2020** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Breast Cancer, Version 4.2020 — May 8, 2020. Available at: NCCN.org.
- NCCN 2019** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, Version 3.2019 — September 6, 2019

PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. Rak Piersi. W: Jassem J, Krzakowski M. Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Onkologia w Praktyce klinicznej edukacja 2018, tom 4, nr 4
NICE 2019	NICE. Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab [ID981]. Technology appraisal guidance Published: 20 November 2019 www.nice.org.uk/guidance/ta612
CADTH 2019	Neratinib. pCODR Expert Committee (pERC) Final Recommendation. Published: December 5, 2019
PBAC 2019	Public Summary Document – March 2019 PBAC Meeting. NERATINIB, Tablet 40 mg, Nerlynx®, Specialised Therapeutics PM Pty Ltd

Pozostałe publikacje

ChPL Nerlyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nerlyx
Janik Papis 2010	Janik-Papis K. Błasiak J., Janusz Błasiak Molekularne wyznaczniki raka piersi. Inicjacja i promocja – część I. NOWOTWORY Journal of Oncology 2010, volume 60 Number 3 ,236–247
AOTM OT.422.79.2020	Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Stanowisko RP nr 90/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 190/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/157/ORP/u_31_241_05082020_o_190_nerlynx_neratynib_rdtl.pdf
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89/2020	Opinia nr 89/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
AOTM OT.4320.15.2020	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”
Stanowisko RP 153/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 153/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.9 – „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” oraz odniesienia się w niniejszej opinii do oceny populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.9, jak również zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z realizacją zmodyfikowanego programu lekowego http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020_RP/Protokol_RP_26_2020.pdf

Strony internetowe

Szczeklik 2020 strona <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/162061,rak-piersi> (dostęp 31.07.2020)

Dane NFZ na podstawie <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (dostęp 28.07.2020 r.)

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, [redacted] Kraków 2019 r.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, Kaczor P., [redacted] Kraków 2019 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, [redacted] Kraków 2019 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, [redacted] Kraków 2019 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Wersja 1.0, [redacted] Kraków 2019 r.