

## Rekomendacja nr 61/2020

z dnia 7 września 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w programie lekowym: „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, 180, tabl., kod EAN: 05909991414009 w programie lekowym „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne ExteNET, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania neratynibu (NER) z placebo (PBO), w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+, po wcześniejszej terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab. Populacja objęta tym badaniem była szersza w stosunku do populacji zarejestrowanej oraz docelowej opisanej we wniosku. W związku z tym autorzy analizy wykorzystali dane dla subpopulacji zgodnej ze wskazaniem wnioskowanym, tj. pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych (cecha HR+), stan  $\leq 1$  roku po ukończonym leczeniu uzupełniającym z zastosowaniem trastuzumabu. Populacja ta stanowiła 47% wyjściowej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT - ang. *Intention To Treat*). Wyniki dla tej podgrupy zaprezentowane są jedynie w postaci abstraktu i plakatu konferencyjnego. Stanowi to znaczne ograniczenie wiarygodności danych i analizy. Ze względu na fakt, iż nie osiągnięto założonej liczby zdarzeń zapewniających wiarygodną analizę, nie przedstawiono wyników dla przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*). Zgodnie z uzyskanymi wynikami stosowanie NER w porównaniu z PBO wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS – ang. *invasive-disease free survival*). Pięcioletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu w podgrupie chorych z obecnością receptorów steroidowych i otrzymujących neratynib w czasie  $\leq 1$  roku od zakończenia terapii trastuzumabem wyniosło 90,8% w grupie neratynibu oraz 85,7% w grupie PBO. Należy mieć jednak na uwadze szereg ograniczeń, z jakimi wiązało się przedstawione badanie, między innymi nie stosowano w nim rutynowo profilaktyki przeciwbiegunkowej, co jest niezgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Nerlynx. Także w opinii The National Institute for Health and Care Excellence (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. Dodatkowo w związku z dużą liczbą poprawek do protokołu badania ExteNET w ciągu pięcioletniego okresu próbnego, w opinii Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) uznano, że badanie obarczone było wysokim ryzykiem błędu systematycznego, w szczególności ze względu na utratę pacjentów z okresu obserwacji, które mogły mieć także wpływ na częstotliwość zdarzeń w każdej grupie.

Analiza ekonomiczna wykazała, że w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*) [redacted]. Należy mieć na uwadze, że modelowanie skuteczności porównywanych interwencji oparto przede wszystkim o drugorzędowy punkt końcowy – 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 NICE oraz Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) lepszym dopasowaniem cechowała się krzywa uogólniona gamma, zwłaszcza w świetle ograniczeń badania klinicznego i braku dojrzałych danych OS. Uwzględnienie w modelu ekonomicznym rozkładu gamma dla krzywej iDFS powoduje [redacted]. Dodatkowo w przedstawionym modelu można zaobserwować, że generowane są [redacted], co w świetle braku dowodów klinicznych dla OS wpływa na niepewność uzyskanych wyników.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii, żadna z nich nie była w pełni pozytywna. Brytyjska agencja HTA wydała pozytywną opinię pod warunkiem obniżenia ceny leku. Pozostałe dwie rekomendacje CADTH 2019 i PBAC 2019 negatywnie odnosiły się do finansowania ze środków publicznych omawianej interwencji. Wszystkie 3 rekomendacje zwracały uwagę na niepewność związaną z oszacowaniem korzyści klinicznej terapii neratynibem. Dodatkowo w rekomendacji CADTH 2019 wskazano, że nie było możliwości oceny efektywności kosztowej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, 180, tabl., kod EAN: 05909991414009, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **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%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Aktualnie 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. Mając to na względzie, wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów za komparator dla wnioskowanej interwencji należy uznać standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego (a w badaniu klinicznym dodatkowo placebo).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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). Neratynib jest inhibitorem EGFR i (lub) linii komórek nowotworowych z ekspresją receptora HER2 przy komórkowym IC50 na poziomie <100 nM.

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.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 wieloośrodkowe, 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. Do badania włączono 2 840 osób, w tym 1 420 włączonych do grupy neratynibu oraz 1 420 włączonych do grupy placebo. Zaplanowane leczenie ukończyło 860 (61,1%) pacjentek w grupie neratynibu oraz 1 167 (82,9%) w grupie placebo. Populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło 1 408 chorych w każdej grupie. Okres obserwacji wyniósł początkowo 2 lata i został wydłużony do 5 lat.

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). 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).

W ramach powyższego badania klinicznego analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – ang. *invasive-diseasefree survival* (IDFS);
- przeżycie całkowite – ang. *overall survival* (OS);
- przeżycie wolne od choroby z uwzględnieniem raka przewodowego piersi in situ – ang. *disease-free survival - ductal carcinoma in situ* (DFS-DCIS);
- czas do odległego nawrotu raka piersi - ang. *time to distant recurrence* (TDR);
- przeżycie wolne od odległej choroby – ang. *distant disease free survival* (DDFS);
- jakość życia związana ze zdrowiem – ang. *health-related quality of life* (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.
- nawrót w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) – ang. *central nervous system recurrence* (CNSR).

Wyniki przedstawiono dla następujących populacji:

- ITT – populacja 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*;

#### Skuteczność kliniczna

Wyniki dla przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) 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.

Zgodnie z wynikami badania ExteNET stosowanie NER w porównaniu z PBO wiązało się ze statystycznie istotnym (jeśli nie wskazano inaczej przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, który zazwyczaj wynosił 5 lat):

- wydłużeniem IDFS:
  - dla populacji ITT HR wynosiło 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92) – odsetek 5-letnich IDFS wynosił 90,2% vs 87,7%;

- dla populacji aITT HR wynosiło 0,70 (95% CI: 0,54; 0,92) – odsetek 5-letnich IDFS wynosił 88,8% vs 85,1%;
- u pacjentów HR+, u których zastosowano neratynib w czasie  $\leq 1$  roku od zakończenia terapii trastuzumabem HR wynosiło 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82) – odsetek 5-letnich IDFS wynosił 90,8% vs 85,7%;
- u pacjentów HR+, u których zastosowano neratynib  $\leq 1$  roku od zakończenia trastuzumabu, z zajęciem węzłów chłonnych HR wynosiło 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85) – nie podano odsetka 5-letnich IDFS;
- u pacjentów z nowotworem HR+, HR wynosiło 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83) – nie podano odsetka 5-letnich IDFS, natomiast różnica w odsetku chorych uzyskujących 5-letnie IDFS wynosiła 4,4%
- wydłużeniem DFS-DCIS:
  - dla populacji ITT HR wynosiło 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89) – odsetek 5 letnich DFS-DCIS wynosił 89,7% vs 86,6%;
  - przy okresie obserwacji wynoszącym 2 lata dla populacji aITT, HR wynosiło 0,62 (95% CI: 0,44; 0,86) – odsetek 2-letnich DFS-DCIS wynosił 92,9% vs 89,2%;
  - u pacjentów HR+, u których zastosowano neratynib w czasie  $\leq 1$  roku od zakończenia terapii trastuzumabem, HR wynosiło 0,55 (95% CI: 0,39; 0,77) nie podano odsetka 5 letnich DFS-DCIS;
  - u pacjentów z nowotworem HR+, HR wynosiło 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79) – nie podano odsetka 5-letnich DFS-DCIS, natomiast różnica w odsetku chorych uzyskujących 5-letnie DFS-DCIS wynosiła 5,1%;
- wydłużeniem TDR:
  - u pacjentów HR+, u których zastosowano neratynib w czasie  $\leq 1$  roku od zakończenia terapii trastuzumabem, HR wynosiło 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85) – nie podano odsetka 5-letnich TDR;
  - u pacjentów z nowotworem HR+, HR wynosiło 0,61 (95% CI: 0,42; 0,86) – nie podano odsetka 5-letnich TDR, natomiast różnica w odsetku chorych uzyskujących 5-letnie TDR wynosiła 3,8%;
- wydłużeniem DDFS:
  - u pacjentów HR+, u których zastosowano neratynib w czasie  $\leq 1$  roku od zakończenia terapii trastuzumabem HR wynosiło 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83) – nie podano odsetka 5-letnich DDFS;
  - u pacjentów z nowotworem HR+ HR wynosiło 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85) nie podano odsetka 5-letnich DDFS, natomiast różnica w odsetku chorych uzyskujących 5-letnie DDFS wynosiła 4,0%.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy NER, a PBO w zakresie:

- IDFS – w populacji HR+ i u których neratynib zastosowano  $\leq 1$  roku od zakończenia trastuzumab;
- TDR – w populacji ITT;
- DDFS – w populacji ITT;
- CNSR – w populacji ITT oraz u pacjentów HR+, u których zastosowano neratynib w czasie  $\leq 1$  roku od zakończenia terapii trastuzumabem.

W populacji ITT zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie jakości życia wśród pacjentek leczonych neratynibem w porównaniu z 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 z 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.

### Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania ExteNET stosowanie NER w porównaniu z PBO wiązało się ze statystycznie istotnym (dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata):

- w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych:
  - dwudziestodwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki – RR=22,00 (95% CI: 2,97; 162,99), a NNH=68 (95% CI: 47; 121);
  - dwunastokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia wymiotów – RR=12,00 (95% CI: 1,56; 92,16), a NNH=128 (95% CI: 79; 356);
  - dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia odwodnienia – RR=9,00 (95% CI: 1,14; 70,94), a NNH=176 (95% CI: 100; 774);
- w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:
  - ponad pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia ogółem – RR=5,17 (95% CI: 4,06; 6,58), a NNH=5 (95% CI: 5; 6);
  - siedemdziesięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki – RR=79,00 (95% CI: 25,36; 246,11), a NNH=7 (95% CI: 6; 7);
- w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych:
  - niższym o 47% ryzykiem wydłużenia odstępu QT – RR=0,53 (95% CI: 0,38; 0,74), a NNT=32 (95% CI: 22; 67).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy NER, a PBO w zakresie:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu: zgonu ogółem, nieustalona przyczyna zgonu, pierwotny guz mózgu, ostra białaczka szpikowa, krwotok mózgowy, zawał mięśnia sercowego, rak żołądka (dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata);
- pozostałe zdarzenia niepożądane: zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory ( $\geq 2$  stopnia), śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, dodatkowy nowotwór (złośliwy, łagodny, nieokreślony) (dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata);
- spontaniczne zdarzenia niepożądane: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (dla okresu obserwacji wynoszącego 5 lat).

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  $\geq 3$  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 niepożądanim  $\geq 3$  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.

W dodatkowej, poszerzonej analizie bezpieczeństwa, zdarzenie niepożądane w postaci uporczywej biegunki (publikacja Mortimer 2019) odnotowano istotnie częściej 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). Ponadto, odnotowano istotnie statystycznie częstszą konieczność hospitalizacji, przerwania leczenia, przerwania badania, redukcji dawki i wstrzymania dawki leku w związku z biegunką wśród pacjentów otrzymujących neratynib w porównaniu z chorymi leczonymi placebo.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem przedstawiono na podstawie doniesienia konferencyjnego Gnant 2018 (plakat). W tej podgrupie chorych uwzględniono 1 319 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), NNH = 3 (95% CI: 3; 3). 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), NNH = 4 (95% CI: 4; 4) oraz 3,71 (95% CI: 2,94; 4,67), 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).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z 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%).

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań oceniających neratynib w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co może ograniczać pełne wnioskowanie o jego efektywności jako przedłużonej terapii adjuwantowej;
- 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 zajętejmi 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;
- 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 neoadiuwantowym, 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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*



Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania 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, wnioskowaną technologię porównano z placebo rozumiane jako monitorowanie pacjentek oraz stosowanie uzupełniającej hormonoterapii, bez stosowania dalszego leczenia uzupełniającego anty-HER2.

Zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA), a obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (wynoszącym 55 lat) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Z racji niewielkich kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii, w analizie pominięto perspektywę wspólną.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- 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.

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

Przy powyższej wartości ICUR oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynosi [redacted].

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono 1 000 niezależnych symulacji. W analizie probabilistycznej przypisano rozkłady wybranym parametrom cechującym się niepewnością dotyczącą efektywności klinicznej, kosztów, zużycia zasobów, charakterystyki pacjentek oraz użyteczności stanów zdrowia.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności neratynibu względem placebo wynosi ok [redacted].

Analiza wrażliwości wykazała, że najwyższe wartości ICUR uzyskano przy

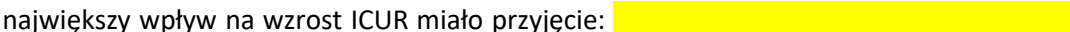
Natomiast największy wpływ na zmniejszenie ICUR miało uwzględnienie

W przypadku pozostałych testowanych parametrów zmiany wyniku nie przekraczały

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w analizie 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 (OS) pacjentów (na czas analizy w badaniu ExteNET nie osiągnięto zakładanej liczby zdarzeń). Natomiast można zaobserwować, że w modelu ekonomicznym wnioskodawcy generowane są , co w świetle braku dowodów klinicznych dla OS wpływa na niepewność uzyskanych wyników;
- modelowanie skuteczności porównywanych interwencji oparto przede wszystkim o drugorzędowy 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 W opinii NICE oraz CADTH 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 ( ). Ponadto ekstrapolacja danych IDFS wykracza znacznie poza horyzont badania, w związku z tym istnieje niepewność co do czasu trwania efektu neratynibu;
- w modelowaniu wznowy uogólnionej, udziału 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.
- 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 ww. badania (tj. podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem  $\leq 1$  roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem), dla której wyniki prezentowane są jedynie w postaci abstraktu i plakatu konferencyjnego. Stanowi to znaczne ograniczenie wiarygodności danych i analizy.
- 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 publikacji Obwieszczenia MZ (z dnia 20.12.2019 r.) nastąpiła zmiana podstawy limitu, a w konsekwencji - obniżenie cen produktów leczniczych z grupy limitowej 1082.0 Trastuzumabum.
- jak wykazano w analizie wrażliwości wnioskodawcy, wśród parametrów niepewnych największy wpływ na wzrost ICUR miało przyjęcie: 

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem, tym samym w rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) stosowanego 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Pominięto oszacowania z perspektywy wspólnej, z uwagi na fakt, że porównywane interwencje są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie przyjęto 4-letni

horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- 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.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

### Uwagi do programu lekowego

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

#### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 dokumentów dotyczących leczenia adjuwantowego wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Kliczniczej 2018;
- Gallen 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 oraz 2020;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018;
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) 2019;
- GEI-CAM/SOLTI 2018.

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 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.

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.

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 3 rekomendacje refundacyjne:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019

oraz 1 rekomendację w toku – Scottish Medicine Consortium (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. Warunkiem tej rekomendacji było obniżenie ceny leku. W uzasadnieniu podano, że 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. 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 obciążone dużą niepewnością, natomiast w rekomendacji CADTH 2019 nie było możliwości oceny efektywności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Nerlynx jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Niemcy, Wielka Brytania. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.03.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.1966.2019.17.MO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020

r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”
2. Raport nr OT.4331.18.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 20.08.2020 r.