



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**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)”**

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, 180, tabl., kod EAN: 05909991414009 w ramach programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*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.) dotyczących leku Nerlynx (neratinib), tabletki powlekane á 40 mg, 180, tabl., kod EAN: 05909991414009, w ramach programu lekowego: „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratinibem (ICD-10 C50)”.*

#### Dowody naukowe

*Odnaleziono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy ExteNET, z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania neratinibu 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 neratinibu oraz 1420 przydzielonych do grupy placebo. Populacja uwzględniona w badaniu ExteNET była szersza niż wskazania rejestracyjne do stosowania Nerlynx w Europie, który, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, jest wskazany do stosowania 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 z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu.*



*Analiza skuteczności 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. Zgodnie z doniesieniem Chia 2017, zastosowanie neratinibu w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HR+/HER2+, po wcześniejszej terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab, było związane z 4.4 punktu procentowego zysku w zakresie czasu wolnego od nawrotu (invasive disease-free survival) po upływie 5 lat obserwacji. Różnica ta była znamienna statystycznie. Wyniki dla przeżycia całkowitego nie zostały przedstawione, ponieważ w próbie ExteNET nie osiągnięto założonej liczby zdarzeń zapewniających wiarygodną analizę.*

*Wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, przedstawiono na podstawie plakatowego doniesienia konferencyjnego Gnant 2018. 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. Zgodnie z CHPL produktu leczniczego Nerlynx, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu należy biegunka (93,6%), nudności (42,5%), uczucie zmęczenia (27,3%), wymioty (26,8%), ból brzucha (22,7%), wysypka (15,4%), zmniejszony apetyt (13,7%), ból w górnej części brzucha (13,2%), zapalenie jamy ustnej (11,2%) oraz skurcze mięśni (10,0%). W populacji ITT zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie jakości życia wśród pacjentek leczonych neratynibem, w porównaniu do placebo, w ciągu pierwszego miesiąca badania. W dalszym okresie leczenia ocena jakości życia wracała do poziomu wyjściowego.*

#### Problem ekonomiczny

*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*

[REDAKTOWANE]

*Analiza ta obarczona jest jednak dużą niepewnością, związaną z ograniczeniami dotyczącymi wyników badania ExteNET (w tym np. brak oceny wpływu stosowania leku na przeżycia całkowite, rejestracja leku na podstawie analizy podgrup, zmiany kryteriów włączenia w trakcie realizacji badania).*

*Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)” [REDAKTOWANE]*

[REDAKTOWANE]

### Główne argumenty decyzji

*Wyniki badania III fazy ExteNET dotyczące podgrupy chorych HR+/HER2+ wskazują na 4.4 punktu procentowego zysku w zakresie czasu wolnego od nawrotu (invasive disease-free survival) po upływie 5 lat obserwacji. Dotychczas nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego chorych, co znacząco utrudnia wiarygodną ocenę wartości klinicznej stosowania omawianego leku, zwłaszcza, że jego stosowanie niesie za sobą występowanie działań niepożądanych (biegunka) i nie poprawia jakości życia chorych. W trakcie trwania badania wprowadzono szereg poprawek do protokołu mogących wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników. Rejestracja leku w Europie została oparta o analizę podgrup z badania ExteNET. Jednocześnie, wyniki analizy podgrup zostały przedstawione wyłącznie w formie abstraktów i plakatów konferencyjnych, co rzutuje na obniżoną ocenę wiarygodności i jakości tych doniesień. Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów włączonych do badania ExteNET nie obejmowała pacjentów leczonych trastuzumabem w połączeniu z pertuzumabem. [REDAKTOWANE]*

*[REDAKTOWANE] co nie ma zadowalającego oparcia w dowodach naukowych. Zdaniem Rady finansowanie leku Nerlynx w oparciu o dostępne dotychczas dowody naukowe, w tym zwłaszcza wobec braku danych dotyczących wpływu stosowania leku na przeżycia całkowite, byłoby przedwczesne.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr:

OT.4331.12.2020 „ Wniosek o objęcie refundacją leku Nerlynx (neratynib) w ramach programu lekowego «Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)»”, data ukończenia: 20 sierpnia 2020 r.

## 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**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.