



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 96/2020 z dnia 4 maja 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Perjeta (pertuzumab), we wskazaniu: rozsiany rak piersi  
(ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 420 mg, we wskazaniu: rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Nowotwór złośliwy sutka jest nowotworem wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka sutka, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych.*

*Wniosek dotyczy osoby z nowotworem sutka (kod C50.9) i zmianami przerzutowymi w kościach oraz w OUN, leczonej dotychczas następującymi schematami chemioterapii: 4 x AC, trastuzumabem, tamoksyfenem, lapatynibem z kapecytabiną, fulwestrantem, paklitakselem i trastuzumabem emtanzyny. Od 09.2019 pacjentka jest leczona schematem: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab (finansowane przez fundację) z częściową regresją zmian w OUN.*

*W ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” dla pacjentów z przerzutowym zaawansowanym rakiem piersi HER2+ dostępne są następujące terapie: trastuzumab; lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną; trastuzumab emtanzyny. Pacjentka której dotyczy zlecenie otrzymała wszystkie powyższe terapie. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest dostępne jako leczenie I linii (dla osób uprzednio nie leczonych i bez przerzutów do OUN).*

*Biorąc po uwagę zapisy ChPL, które stanowią, że produkt Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka sutka z przerzutami lub*



*z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej, proponowane zastosowanie należy uznać za wskazanie pozarejestacyjne.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Brak jest danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rozsiałym nowotworem sutka w 7 linii leczenia, w tym po niepowodzeniu wcześniej stosowanych: trastuzumabu, lapatynibu oraz trastuzumabu emtanzyny.*

*Dostępne są, pochodzące z badań, dane dotyczące leczenia pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali taksany i trastuzumab. W badaniu Ricciardi 2017 (dane dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego) po zastosowaniu pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, w pierwszej linii u pacjentów leczonych uprzednio trastuzumabem (jako leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe), mediana PFS wyniosła 12 mies. (95% CI: 2-38), natomiast mediana OS 15,2 miesiący (95% CI: 2-36). Odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 14,3% pacjentów, 60% odpowiedź częściową (PR), a 25,7% uzyskano stabilizację choroby.*

*W badaniu Araki 2017, w którym stosowano eribulinę w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ECOG ≤2), bez objawowych przerzutów do OUN, z HER2 dodatnim, zaawansowanym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali taksany i trastuzumab, żaden z pacjentów nie osiągnął CR, 8 pacjentów (34,8%) osiągnęło PR. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 145 dni (zakres: 53-487).*

*W badaniu Krop 2016, w którym stosowano trastuzumab emtanzyny w skojarzeniu z paklitakselem i pertuzumabem u pacjentek z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem sutka, bez przerzutów do mózgu, które były leczone, postępowały lub wymagały leczenia, w celu opanowania objawów w ciągu ostatnich 60 dni wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali pertuzumabu (grupa A) CBR osiągnęło 54,5% (32,7-74,0) pacjentów, w grupie otrzymującej (grupa B) 59,1% (38,3-79,3). Mediana PFS dla pacjentów w grupie A wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI 5,9 - nie do oszacowania). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie B.*

*Według zaleceń klinicznych PTOK 2019, ESMO 2018, u chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anty-HER2 (słaba jakość dowodów - III, C) a jeśli przerzutom do mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, po zastosowaniu leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię systemowego leczenia (słaba jakość dowodów - III, C).*

Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, brak jest danych klinicznych uzasadniających stosowanie wnioskowanego schematu leczenia u pacjentów w odległych liniach leczenia.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Michalaki 2019, w którym podawano pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u pacjentów w pierwszej linii leczenia, wcześniej leczonych trastuzumabem (jako leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe), oceniano bezpieczeństwo kardiologiczne stosowanej terapii. Wykazano, że kilkumiesięczne leczenie podwójnym blokiem HER2 nie wpływa na zmianę wymiarów lewej komory, frakcji wyrzutowej i prędkości skurczowej mięśnia sercowego. W badaniu Kropp 2016, u pacjentów leczonych paklitakselem, trastuzumabem emtanzyny i pertuzumabem wykazano stosunkowo wysoką częstość występowania neuropatii obwodowej, prowadzącej do odstawienia leczenia.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Perjeta, najczęstszymi działaniami niepożądanymi ogółem ( $\geq 30\%$ ) podczas stosowania leku były: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 ( $\geq 10\%$ ) były neutropenia i gorączka neutropeniczna.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Korzyści z zastosowania pertuzumabu w przerzutowym raku piersi, wcześniej leczonym  $\leq 3$  schematami chemioterapii, z progresją choroby podczas ostatniej terapii zawierającej trastuzumab) przeważają nad ryzykiem. Na podstawie badania CLEOPATRA stwierdzono, że ryzyko kardiotoksyczności może być niedoszacowane, jednakże zgodnie z raportem EMA, stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania pertuzumabu w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny. Niemniej należy podkreślić, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest znana we wnioskowanym wskazaniu.

#### Konkurencyjność cenowa

Wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Perjeta jednego pacjenta wyniesie około [REDACTED]

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, ze względu na nieustaloną wartość kliniczną pertuzumabu w 7 linii leczenia u pacjentek z rozsiałym nowotworem sutka, brak jest osób, u których można zastosować ocenianą technologię lekową (w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii).

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wszystkie wymienione w wytycznych interwencje (pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, trastuzumab emtanzyna, trastuzumab albo lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną) są aktualnie refundowane w Polsce. Należy także zaznaczyć, iż pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest refundowany w I linii leczenia u pacjentów, którzy w przeszłości, z powodu uogólnionego raka piersi, nie byli leczeni chemioterapią lub terapią przeciw HER2 w ramach programu lekowego (PL). Należy zaznaczyć, że program lekowy wyklucza możliwość leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem pacjentów, u których stwierdzono obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, potwierdzonych wynikami badania obrazowego.

Pacjentka, której dotyczy zlecenie, otrzymała wszystkie możliwe do zastosowania terapie w ramach programu lekowego, a także wymienione w wytycznych, terapie dla zaawansowanego raka piersi u pacjentów uprzednio leczonych, w związku z czym nie ma aktywnego komparatora w ocenianym wskazaniu. Tym samym, po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla aktualnie ocenianej, będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Podsumowanie

Wniosek dotyczy osoby z nowotworem sutka i zmianami przerzutowymi w kościach oraz w OUN, leczonej dotychczas wieloliniową chemioterapią, u której wnioskuje się zastosowanie produktu Perjeta. W chwili obecnej brak jest danych klinicznych, wskazujących na efektywność produktu Perjeta w 7 linii leczenia u osób z przerzutami do OUN i kości. W związku z brakiem danych klinicznych, potwierdzających efektywność produktu Perjeta we wnioskowanym wskazaniu, wniosek należy uznać za niezasadny.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania nr: OT.422.34.2020 „Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia”, data ukończenia: 29.04.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH 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:** Roche Registration GmbH.