

Opinia nr 60/2020

z dnia 5 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kanjinti (trastuzumab) we wskazaniu: Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kanjinti (trastuzumab) we wskazaniu: Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Kanjinti (trastuzumab) we wskazaniu: Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach przedstawionego zlecenia wnioskowany lek miałby być stosowany w terapii skojarzonej z pertuzumabem oraz docetakselem. Aktualnie nie ma żadnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tego schematu w populacji pacjentów mocno przeleczonych jak w ocenianym przypadku (VII linia terapii). Wszystkie odnalezione dowody naukowe różniły się z problemem decyzyjnym zawartym w zleceniu Ministra Zdrowia albo pod kątem elementów składowych schematu terapeutycznego, albo pod względem linii leczenia. Jeden i drugi czynnik ma kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz zasadności jej zastosowania. Ponadto znaczenie mają różnice między populacją opisaną w zleceniu Ministra Zdrowia, a populacją ujętą w dostępnych badaniach. W części odnalezionych badań nie brali udziału pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), badanie dla ocenianego schematu terapeutycznego jest w postaci abstraktu i nie przedstawia informacji o występowaniu przerzutów do OUN, zaś populacja docelowa określona zleceniem takie przerzuty wykazuje. W opinii Rady Przejrzystości i w opinii

Prezesa Agencji opisane powyżej rozbieżności uniemożliwiają wnioskowanie o efektach terapii w oparciu o odnalezione publikacje.

Oceniany schemat terapeutyczny jest zalecany przez wytyczne kliniczne w I linii terapii, co nie odpowiada ocenianej populacji docelowej, w której wnioskuje się o zastosowanie leczenia w VII linii. Wskazania rejestracyjne leku Kanjinti nie przewidują możliwości leczenia skojarzonego z pertuzumabem, natomiast leczenie skojarzone z docetakselem dotyczy pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami, zaś populacja docelowa takie leczenie przeszła. W ramach realizacji zlecenia dotyczącego finansowania pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem w ramach VII linii leczenia rozlanego raka piersi Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania pertuzumabu w ocenianej sytuacji klinicznej nie jest znana.

Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia.

Wnioskowanie to jest zgodne z wcześniej wydaną opinią Prezesa Agencji, która negatywnie odnosiła się do finansowania pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem w ramach VII linii leczenia rozlanego raka piersi.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kanjinti (trastuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 420 mg we wskazaniu: rozlany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu określono dotychczasowe leczenie populacji docelowej: 4 cykle schematem AC (adriamycyna, cyklofosfamid), trastuzumab, tamoksifen, lapatynib + kapecytabina, fulwestrant, paklitaksel, trastuzumab emtanzyny. Ponadto wskazano, że rozpoczęta została terapia schematem: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab z częściową regresją zmian w OUN.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.9 wskazuje, iż jest to nieokreślony nowotwór złośliwy sutka.

Wraz ze wzrostem zapadalności na raka piersi odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 lat oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2018) rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (18 615 zachorowań w 2016 r.; 23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet). Ponadto, ww. nowotwór jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6 493 zgonów w 2016 r.; 14,5% ogółu zgonów z powodu nowotworów).

U około 20-30% chorych na raka piersi występuje nadekspresja receptora HER2. Receptor ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptor HER2) to przezłonowe białko o aktywności kinazy tyrozynowej, biorące udział w przekazywaniu sygnału do podziału komórki. Nadekspresja (zwiększenie ilości białka receptorowego) lub amplifikacja (zbyt wiele kopii) genu HER2 zwiększa proliferację komórek nowotworowych, co skutkuje szybszymi przerzutami i opornością na niektóre

leki. Tym samym stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2. W IV stopniu zaawansowania nowotworu piersi, odsetek 5-letnich przeżyć wynosi poniżej 5%.

Alternatywne technologie medyczne

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 trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem 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). Ponadto PL wyklucza możliwość leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem u pacjentów, u których stwierdzono obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań.

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) wymaga wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Populacja, której dotyczy zlecenie, najprawdopodobniej wykorzystwała terapie możliwe do zastosowania w ramach programu lekowego, a także inne 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 ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2 co wykazano zarówno w badaniach in vitro, jak i u zwierząt. Dodatkowo trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

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

- w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami (ang. metastatic breast cancer, MBC):
 - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.
 - w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane.
 - w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium (ang. early breast cancer, EBC):
 - po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana).
 - po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem.
 - w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.
 - w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i następnie w terapii adiuwantowej opartej o Kanjinti w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy.

Zgodnie z ChPL Kanjinti powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.

Wskazanie oceniane nie zawiera się w żadnym z powyższej wymienionych.

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

Nie odnaleziono badań zgodnych ze zleceniem MZ, w którym spełniony byłyby jednocześnie kryteria dotyczące linii leczenia oraz analizowanej interwencji. Z tego względu zdecydowano o uwzględnieniu badań, które spełniają przynajmniej jedno z ww. kryteriów. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 4 badania:

- 2 badania odpowiadające analizowanej interwencji, ale możliwe, że nieuwzględniające pacjentów leczonych wcześniej wieloma liniami leczenia:
 - Ricciardi 2017 (abstrakt konferencyjny) – jednoramienne, wielośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali leczenie trastuzumabem, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Wcześniejsze terapie: min. 1 linia wcześniejszego leczenia – trastuzumab, przy braku informacji o innych wcześniej podawanych terapiach. Okres obserwacji: 55,6 miesięcy (zakres: 6-170). Liczba pacjentów: N=35.
 - Michalaki 2019 (abstrakt konferencyjny) – jednoramienne, otwarte badanie u wcześniej leczonych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, mające na celu ocenę przydatności wskaźników dysfunkcji lewej komory przy wczesnym wykrywaniu kardiotoxycznych skutków ubocznych leczenia podwójną blokadą HER2 u pacjentów leczonych pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Wcześniejsze terapie: min. 1 linia wcześniejszego leczenia – trastuzumab, przy braku informacji o innych wcześniej podawanych terapiach. Okres obserwacji: 14 miesięcy. Liczba pacjentów: N=39.
- 2 badania dla częściowo różnych interwencji (różny skład stosowanego schematu leczenia), ale uwzględniające pacjentów leczonych wcześniej wieloma liniami leczenia:

- Araki 2017 – jednoramienne, otwarte badanie II fazy u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali taksany i trastuzumab, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii eribuliną w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem. Okres obserwacji: leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, średni czas obserwacji: 396 dni (zakres, 122-667). Wcześniejsze terapie: min. 1 linia wcześniejszego leczenia, mediana wcześniejszych terapii: 3,5 (zakres: 1-9). Liczba pacjentów: N=30.
- Krop 2016 – otwarte, wielośrodkowe badanie fazy 1b / 2a mające na celu ocenę skuteczności leczenia skojarzonego trastuzumab emtanzyna (T-DM1) + paklitaksel + pertuzumab u pacjentek z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub przerzutowym rakiem piersi. Okres obserwacji: leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych u wszystkich pacjentów z obu etapów badań wynosiła 7,0 (zakres 2–14). Badanie przeprowadzono w 2 etapach:
 - Etap 1b – 4 grupy, mediana wcześniejszych terapii: 8.5 (zakres 2–21):
 1. Interwencja: dożylny T-DM1 co 3 tygodnie w dawkach 2,0, 2,4, 3,0 lub 3,6 mg/kg + dożylny paklitaksel co tydzień w dawce 65 mg/m² lub 80 mg/m²; Liczba pacjentów: N=26.
 2. Interwencja: dożylny T-DM1 co 3 tygodnie w dawkach 2,0, 2,4, 3,0 lub 3,6 mg/kg, + dożylny paklitaksel co tydzień w dawce 65 mg/m² lub 80 mg/m² + dożylnie pertuzumab (dawka nasycająca 840 mg w 1. dniu cyklu 1, a następnie 420 mg co 3 tygodnie w kolejnych cyklach); Liczba pacjentów: N=10.
 3. Interwencja: tygodniowo T-DM1 1,2, 1,6, 2,0 lub 2,4 mg/kg podawano w połączeniu z cotygodniowym paklitakselem 65 mg/m² lub 80 mg/m²; Liczba pacjentów: N=21.
 4. Interwencja: T-DM1 1,2, 1,6, 2,0 lub 2,4 mg/kg podawano w połączeniu z cotygodniowym paklitakselem 65 mg/m² lub 80 mg/m² + dożylnie pertuzumab (dawka nasycająca 840 mg w 1. dniu cyklu 1, a następnie 420 mg co 3 tygodnie w kolejnych cyklach); Liczba pacjentów: N=3.
 - Etap 2a – 2 grupy, randomizacja 1:1, min. 3 linie wcześniejszego leczenia:
 - A. Grupa A: T-DM1 3,6 mg/kg co trzeci tydzień + tygodniowo paklitaksel 80 mg/m²; Liczba pacjentów: N=30. Mediana wcześniejszych terapii: 7,5 (zakres 2–12).
 - B. Grupa B: T-DM1 3,6 mg / kg co trzeci tydzień + tygodniowo paklitaksel 80 mg/m² + pertuzumab; Liczba pacjentów: N=30. Mediana wcześniejszych terapii: 6,5 (zakres 3–14).

Skuteczność

Ricciardi 2017

Wyniki badania wskazują, że:

- Mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynosiła 15,2 miesiący (95% CI: 2-36).

- Mediana przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) wynosiła 12 mies. (95% CI: 2-38).
- W zakresie odpowiedzi na leczenie odnotowano:
 - odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR) u 14,3% pacjentów,
 - odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR) u 60% pacjentów,
 - chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD) u 25,7% pacjentów.

Zdaniem autorów badania wstępne dane potwierdziły skuteczność i brak wzrostu toksyczności kardiologicznej skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu i docetakselu u pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem. Konieczna jest dłuższa obserwacja (w zakresie OS) w celu kompleksowej oceny aktywności przeciwnowotworowej blokady podwójnego HER2 u pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem.

Araki 2017

Wyniki badania wskazują, że:

- W zakresie odpowiedzi na leczenie (oceniono 23 pacjentów):
 - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) osiągnęło 34,8% pacjentów (n = 8; 95% CI: 16,4-57,3), w tym żaden z pacjentów nie osiągnął CR, a 8 pacjentów (34,8%) osiągnęło PR;
 - Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), definiowany jako odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź całkowitą + odpowiedź częściową + chorobę stabilną, osiągnęło 95,7% pacjentów (n = 22; 95% CI: 78,1-99,9);
 - Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR), definiowany jako odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź całkowitą + odpowiedź częściową + chorobę stabilną ≥ 6 mies., osiągnęło 60,9% pacjentów (n = 14; 95% CI: 38,5-80,3);
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 145 dni (zakres: 53-487);
 - Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 62,5 dni (zakres, 43-244).
- W zakresie PFS (oceniono 30 pacjentów (100%), w tym 7 pacjentów z niemierzalnymi zmianami):
 - Mediana PFS wyniosła 42,6 tygodnia (95% CI: 19,9-51,9).
 - Analiza w podgrupach wydzielonych ze względu na miejsca przerzutów i status receptora estrogenowego wykazała brak istotnie statystycznych różnic w PFS między podgrupami.
 - Porównanie pomiędzy grupą pacjentów leczonych uprzednio max. 3 schematami chemioterapii i grupą pacjentów leczonych uprzednio 4 lub więcej schematami terapii, wykazała brak istotnych statystycznie różnic, choć zaobserwowano tendencję do gorszego wyniku PFS u pacjentów z 4 lub więcej wcześniejszymi liniami leczenia (48,7 tygodnia vs 39,1 tygodnia).

Zdaniem autorów badania połączenie eribuliny z pertuzumabem i trastuzumabem w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2+ wykazało efekt w postaci ORR i CBR oraz wydłużenia mediany PFS z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Eribulina w połączeniu z trastuzumabem i pertuzumabem może stanowić opcję leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-dodatnim leczonych uprzednio wieloma terapiami.

Krop 2016

Wyniki badania wskazują, że:

- W zakresie odpowiedzi na leczenie:
 - W fazie 1b (55 z 60 pacjentów miało mierzalną chorobę):
 - ORR osiągnęło 54,5% (95% CI; 40,6-68,0),
 - CBR 66,7% (95% CI; 53,5-78,3).
 - W fazie 2a (42 z 44 pacjentów miało mierzalną chorobę):
 - całkowity ORR w badaniu osiągnęło 50,0% (34,6-65,4) pacjentów, natomiast w grupie nieotrzymującej pertuzumabu (grupa A) całkowity ORR osiągnęło 47,6% (27,6-70,2), zaś w grupie otrzymującej pertuzumab (grupa B) - 52,4% (29,8-72,4).
 - CBR w fazie 2a uzyskało 56,8% (41,6-71,0) pacjentów, natomiast w grupie nieotrzymującej pertuzumabu (grupa A) CBR osiągnęło 54,5% (32,7-74,0) pacjentów, zaś w grupie otrzymującej pertuzumab (grupa B) 59,1% (38,3-79,3).
- W zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS):
 - W fazie 2a mediana PFS dla pacjentów w grupie A wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI: 5,9 - nie do oszacowania), natomiast w grupie B nie została osiągnięta.

Zdaniem autorów badania nie jest jasne, czy dodanie pertuzumabu lub paklitakselu, lub obu leków równocześnie zwiększa istotnie aktywność T-DM1 u pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym rakiem piersi.

Bezpieczeństwo

Ricciardi 2017

Poziom frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) na początku badania (*baseline*) wynosił 65%, a na końcu badania 61%.

Michalaki 2019

Na początku badania (*baseline*) mediana frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wynosiła > 55%.

Nie stwierdzono ogólnej zmiany wymiarów lewej komory, frakcji wyrzutowej i prędkości skurczowej mięśnia sercowego.

Zaobserwowano, natomiast, znaczące zmniejszenie naprężeń wzdłużnych i promieniowych oraz szybkość odkształcenia (ang. *strain rate*, SR) stwierdzone po 12 cyklach leczenia (naprężenia podłużne $-10,4\% \pm 1,7\%$ w porównaniu z wartością wyjściową $24 \pm 4,1\%$, $p = 0,002$; naprężenie promieniowe $27,6\% \pm 6,4\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej $47,7\% \pm 9,1\%$, $p < 0,001$). Zmiany w funkcji promieniowej pojawiły się wcześniej i były bardziej wyraźne niż w kierunku wzdłużnym.

Araki 2017

Wszyscy pacjenci (100%) zgłosili zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, jednakże były one na ogół umiarkowane.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3/4 to neutropenia u 66,7%, leukopenia u 20,0%, limfocytopenia u 20,0% i neuropatia obwodowa u 10,0%.

Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) wystąpiły u 2 pacjentów (6,6%), śmierć z nieznanego przyczyną oraz zapalenie mięśni kręgosłupa u pacjenta ze zwężeniem kanału kręgowego w wywiadzie.

Najczęstsze hematologiczne zdarzenia niepożądane to leukopenia u 93,3% pacjentów, neutropenia u 90,0%, niedokrwistość u 73,3% i limfocytopenia u 46,7%.

Najczęstsze niehematologiczne zdarzenia niepożądane to wysypka w 80%, zapalenie błony śluzowej u 73,3%, erytrodyzesteza dłoniowo-płamista u 43,3%, łysienie w 40,0%, osłabienie / zmęczenie w 80,0% i neuropatia obwodowa w 63,3%.

Krop 2016

W obu fazach badań najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wszystkich stopni były: neuropatia obwodowa (faza 1b, 90,0%; faza 2a, 90,9%) i zmęczenie (faza 1b, 85,0%; faza 2a, 79,5%).

W fazie 1b u 80,0% (48/60) wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 , najczęściej: neuropatia obwodowa (23,3%), neutropenia (20,0%) i zmęczenie (18,3%).

Spośród 44 pacjentów w fazie 2a, 77,3% doświadczyło ≥ 1 zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 , najczęściej: neutropenii (25,0%), neuropatii obwodowej (18,2%) i trombocytopenii (15,9%). Częstość występowania powszechnych zdarzeń niepożądanych wszystkich klas była zasadniczo podobna w grupie A i B. Jednakże częstość występowania zespołu suchego oka we wszystkich stopniach (27,3% vs 54,5%), łysienia (27,3% vs 50,0%), krwawienia z nosa (22,7% vs 50,0%), biegunki (18,2% vs 50,0%) i wysypki (13,6% vs. 40,9%) były niższe wśród pacjentów otrzymujących TDM1 + paklitaksel vs. T-DM1 + paklitaksel + pertuzumab.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Kanjinti wśród najcięższych i (lub) najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu trastuzumabu do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (zwłaszcza neutropenia), zakażenia i reakcje związane z układem oddechowym.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenie, zapalenie nosogardzieli, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, trombocytopenia, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, bezsenność, drżenie, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie, obniżenie ciśnienia, zwiększenie ciśnienia, nieregularne bicie serca, kołatanie serca, trzepotanie serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, uderzenia gorąca, sapanie, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty katar, biegunka, wymioty, nudności, opuchnięcie wargi, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, rumień, wysypka opuchnięcie twarzy, łysienie, zaburzenia paznokci erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, bóle stawowe, napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, reakcje związane z wlewem, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Kanjinti. Europejska Agencja Leków (EMA) na etapie rejestracji oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do wskazań zarejestrowanych, tym samym w omawianym przypadku relację tą należy uznać za nieznaną.

W ramach realizacji zlecenia dotyczącego finansowania pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem w ramach VII linii leczenia rozlanego raka piersi Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania pertuzumabu w ocenianej sytuacji klinicznej nie jest znana.

Ograniczenia analizy

Wśród ograniczeń wyników analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- Spośród badań włączonych do analizy dwa dotyczą częściowo innej interwencji, tj. różnią się składniki stosowanego schematu. Publikacja Krop 2016 opisuje zastosowanie terapii T-DM1 w połączeniu z paklitakselem i pertuzumabem (paklitaksel zamiast docetakselu oraz stosowanie koniugatu leku cytotoksycznego i przeciwciała HER2 – trastuzumabu), natomiast publikacja Araki 2017 dotyczy zastosowania eribuliny w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem (eribulina zamiast docetakselu). Z uwagi na fakt, że stosowane substancje czynne decydują o uzyskiwanym efekcie zdrowotnym, ograniczone jest w wnioskowanie o efektywności pojedynczych terapii w oparciu o wyniki tych publikacji, w kontekście oceny terapii złożonej z innych elementów.
- Brak jest dowodów naukowych, w których populacja badana byłaby identyczna z populacją określoną zleceniem MZ.
 - We wszystkich włączonych badaniach pacjenci byli wcześniej leczeni; jednak pomiędzy badaniami różna jest liczba wcześniejszych terapii: Ricciardi 2017, Michalaki 2019 – pacjentki leczone wcześniej trastuzumabem (brak informacji o innych wcześniej podawanych terapiach), Araki 2017 – mediana wcześniejszych chemioterapii: 3,5 (zakres: 1-9), Krop 2016 – mediana wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych: 7,0 (zakres 2–14).
 - Z badania Krop 2016 oraz z badania Araki 2017 wyłączano pacjentów z przerzutami do OUN. W przypadku badania Ricciardi 2017 podano informację o najczęstszych przerzutach, nie wskazano natomiast czy uczestniczyli pacjenci z przerzutami do OUN. W badaniu Michalaki 2019 wskazano jedynie na raka przerzutowego, bez wskazywania lokalizacji przerzutów. Natomiast zlecenie MZ dotyczy chorych z przerzutami do mózgu.
- Brak jest pełnotekstowych publikacji dotyczących zastosowania terapii trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem u pacjentek uprzednio leczonych z zaawansowanym rakiem piersi. Dostępne są wyłącznie abstrakty konferencyjne (Ricciardi 2017, Michalaki 2019), co ogranicza możliwość weryfikacji metodologii i wyników, a także negatywnie wpływa na wiarygodność wniosków formułowanych na tej podstawie.
- Badanie Michalaki 2019 było ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy) terapii trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem, co ogranicza możliwość wnioskowania co do skuteczności terapii.
- W żadnym z badań nie oceniano jakości życia, stanowiącej istotny klinicznie punkt końcowy, zaś poznanie wyników w tym zakresie byłoby wartościowe z uwagi na stan kliniczny populacji docelowej dla ocenianej technologii (zaawansowana choroba nowotworowa, daleka linia leczenia) i możliwe działania niepożądane związane z intensywnym leczeniem.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku, w związku z czym przedstawiono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem trastuzumabem.

Oszacowania kosztu terapii 3-miesięcznej trastuzumabem jednego pacjenta wynosi:

- ██████████ brutto - na podstawie danych ze zlecenia MZ,

- 16 258,28 PLN brutto - na podstawie danych z obwieszczenia MZ.

Koszt 3-miesięcznej terapii trastuzumabem przy uwzględnieniu kosztów ze zlecenia MZ [REDAKTOWANE] wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z dawkowaniem. Ponadto, kalkulacje uwzględniają wyłącznie koszty trastuzumabem, bez dodatkowych składników schematu terapeutycznego (docetaksel i pertuzumab).

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

Nie otrzymano opinii od żadnego eksperta klinicznego do którego wystąpiono o opinie. Dlatego też skorzystano z danych uzyskanych na potrzeby bliźniaczego zlecenia odnoszącego się do stosowania pertuzumabu w schemacie identycznym z wnioskowanym. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego roczna liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię lekową (w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii) wyniesie zero.

Należy jednak uznać, że omawiana sytuacja kliniczna jest unikalna, w związku z czym mało prawdopodobne jest aby roczne koszty płatnika były wyższe od kosztów terapii jednego pacjenta, przedstawionych powyżej w części opinii dot. konkurencyjności cenowej (tj. [REDAKTOWANE] PLN brutto za 3-miesięczny okres terapii trastuzumabem).

Zastosowanie mają w tym przypadku te same ograniczenia oszacowań, a także niepewność oszacowań dotyczącą liczby leczonych osób ze względu na dotychczasowy brak podobnych przypadków. Biorąc jednak pod uwagę liczbę zachorowań oraz dostępność różnych opcji terapeutycznych nie można wykluczyć pojawienia się w przyszłości podobnych przypadków.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych klinicznych dot. leczenia zaawansowanego raka piersi HER2+ z przerzutami wydane przez następujące instytucje:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2019
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2018

Wszystkie opisane wytyczne wskazują terapię skojarzoną obejmującą pertuzumab, trastuzumab i chemioterapię, jako terapię preferowaną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2 dodatniego. Zalecaną chemioterapią jest docetaksel (preferowany) lub paklitaksel. Wszystkie opisane wytyczne wskazują na silną rekomendację i wysoką jakość dowodów dla powyższej terapii (I linia leczenia).

Jako terapie w kolejnych liniach leczenia najczęściej wymieniane są: trastuzumab z lekiem cytotoksycznym – emtanzyną (T-DM1), a także skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną lub trastuzumabem. Wytyczne ESMO 2018 wskazują, że zastosowanie T-DM1 jest rekomendowane u pacjentów, którzy mieli progresję choroby po zastosowaniu co najmniej 1 linii leczenia opartej na trastuzumabie, ponieważ zapewnia on korzyść w postaci wydłużenia OS.

Ponadto zarówno wytyczne ESMO jak i PTOK podkreślają, że u pacjentów, u których wystąpiły przerzuty do mózgu, nie należy zmieniać stosowanego leczenia, jeśli ich stan jest stabilny.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.05.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.809.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Kanjinti (trastuzumab) we wskazaniu: Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia,

w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 131/2020 z dnia 1 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kanjinti (trastuzumabum) we wskazaniu: rozsiany rak piersi (ICD 10: C50.9) – VII linia leczenia oraz raportu nr OT.422.50.2020 pt . Kanjinti (trastuzumab) we wskazaniu: Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.