



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 190/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak piersi (ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka; ang. breast cancer) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Występuje u obu płci, znacznie częściej u kobiet. Głównym czynnikiem ryzyka jest wiek, większość zachorowań występuje po 50. roku życia. W Polsce jest to najczęściej występujący rodzaj nowotworu złośliwego wśród kobiet (ok. 22% wszystkich nowotworów), odpowiada za ok. 14% zgonów z powodów nowotworowych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy wśród mieszkanek krajów wysoko rozwiniętych. Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Skutkiem następstw raka piersi jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [ESMO 2018].

Zlecenie dotyczy pacjentki z rozpoznaniem: wczesny rak piersi HR+, HER2+, u której dotychczas zastosowano następujące leczenie: chemioterapia neoadjuwantowa ACdd, 12xPCL+4x trastuzumab + pertuzumab; leczenie operacyjne, radioterapia IMRT fotonami X 6MV w dawce łącznej 4500 cGy/g, hormonoterapia goserelina + exemestan, leczenie celowane anty-HER2 – 18 cykli; zaawansowanie wyjściowe cT2 cN1 M0, ER-100%, PGR – 100%, HER2 – 3+.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedno badanie pierwotne: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie ExteNET (publikacje Chan 2016, Martin 2017,



Delaloge 2019 i Mortimer 2019) porównujące neratynib względem placebo w populacji pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem piersi.

W badaniu zaplanowano analizę przeżycia całkowitego (rozdz. 3.1.2), aczkolwiek nie osiągnięto założonej liczby zdarzeń, które posłużyłyby do przeprowadzenia analizy, w związku z czym w publikacjach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego.

Dwuletni odsetek przeżycia wolnego od choroby oraz raka przewodowego *in situ* (DFS-DCIS) był wyższy w grupie otrzymującej neratynib w porównaniu do placebo: 93,9% vs 91,0%, a różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,0017$). Również 5-letni odsetek DFS-DCIS był istotnie statystycznie wyższy w grupie NER: 89,7% vs 86,8% ($p=0,0035$).

W populacji pacjentów HER2+ rakiem piersi, wśród stosujących neratynib zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów włączonych do badania, z czego zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia w grupie interwencyjnej wystąpiły łącznie u 50,71% pacjentek, a w grupie placebo u 3,98%. Wśród najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia w grupie neratynibu w porównaniu do placebo zaobserwowano znacznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka (40% vs 2%).

W grupie stosującej neratynib zaobserwowano zmniejszenie jakości życia w ciągu pierwszego miesiąca terapii względem placebo – średnia różnica w punktacji zgodnej ze skalą FACT-B wyniosła 2,9 pkt, natomiast w skali EQ-5D: -0,02. Różnice te były istotne statystycznie, odpowiednio $p < 0,0001$ oraz $p=0,004$. Dla miesięcy 3, 6, 9 i 12 różnice w jakości życia mierzonej w skali FACT-B wynosiły odpowiednio 0,1; -0,6; -0,5 oraz -0,8 pkt, a więc również obserwowano spadek jakości życia w grupie stosującej neratynib (brak IS).

Ograniczenia badania ExteNET

- W trakcie trwania badania wprowadzano znaczną ilość poprawek do protokołu, z czego część dotyczyła zmiany kryteriów włączenia, co może przekładać się na wiarygodność uzyskanych wyników.
- Nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS).
- Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był czas do nawrotu choroby inwazyjnej, z czego sposób jego raportowania nie odnosił się do czasu do wystąpienia danego punktu końcowego, a odsetka wolnego od ocenianego zdarzenia, w związku z czym nie jest możliwe określenie czy stosowanie neratynibu wpływa na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby, a jedynie czy w grupie stosującej ten lek wystąpiło mniej zdarzeń progresji choroby.

- *Populacja włączona do badania nie do końca odpowiada populacji wnioskowanej: w analizowanym przypadku pacjentka stosowała terapię neoadjuwantową z wykorzystaniem trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem, natomiast w badaniu ExteNET chorzy nie otrzymywali terapii celowanej w ramach leczenia neoadjuwantowego.*

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne PTOK 2018 (Polska), ESMO 2019 (Europa) St Gallen International Consensus Guideline 2019 (Międzynarodowe) wskazują na możliwość zastosowania neratynibu po terapii trastuzumabem w ramach wydłużonej terapii anty-HER2, aczkolwiek nie zalecają stosowania tego leku u pacjentów leczonych wcześniej podwójną blokadą, tj. trastuzumabem z pertuzumabem.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze działanie niepożądane związane z lekiem Nerlynx to biegunka, która występuje u niemal wszystkich pacjentów. Inne częste działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) to nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie, ból brzucha, wysypka, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej i skurcze mięśni.

Pomimo że działania niepożądane, głównie biegunka, mogą być ciężkie i mogą prowadzić do przerwania leczenia, istnieją pacjentki z rakiem piersi HER2-dodatnim we wczesnej postaci z obecnością receptorów hormonalnych, dla których stosowanie leku Nerlynx po zabiegu chirurgicznym i leczeniu trastuzumabem byłoby rozsądnym wyborem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA uznała, że lek Nerlynx przynosi korzyści w przypadku kobiet z rakiem HER2-dodatnim we wczesnej postaci oraz że korzyści te wydają się dotyczyć głównie kobiet z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych.

W związku z powyższym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszej opinii.

Konkurencyjność cenowa

Koszt trzech miesięcy terapii do przeprowadzenia 3-miesięcznej terapii niezbędne będzie wykorzystanie 3 opakowań, po 180 tabletek. Łączny koszt wnioskowanej terapii netto wynosi ██████████ zł, co daje koszt brutto wnioskowanej terapii ██████████ zł.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 1 577 pacjentów przez 3 miesiące

wyniesie: [REDACTED] zł brutto, a koszt rocznej terapii tej grupy pacjentów [REDACTED] zł.

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

Brak.

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 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.79.2020 „Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9)”. Data ukończenia: 29.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Pierre Fabre Médicament.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pierre Fabre Médicament 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.