



Opinia nr 89/2020

z dnia 5 sierpnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), 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 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT ExteNET (publikacje Chan 2016, Martin 2017, Delalogue 2019 i Mortimer 2019) porównujące neratynib (NER) z placebo (PLC) w populacji pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem piersi. Należy jednak podkreślić, że populacja włączona do badania nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną z uwagi na fakt, iż w analizowanym wniosku stosowano terapię neoadjuwantową z wykorzystaniem trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem, natomiast w badaniu ExteNET chorzy nie otrzymywali terapii podwójną blokadą w ramach leczenia neoadjuwantowego. Wyniki w populacji odpowiadającej charakterystyce stanu klinicznego wnioskowanej populacji przeanalizowano w podgrupie. Oceniane efekty zdrowotne

W badaniu zaplanowano analizę przeżycia całkowitego, 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% ($p=0,0035$). Zgodnie z wynikami odnoszącymi się do skuteczności NER vs PLC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść NER vs PLC w 2- i 5-letnim okresie obserwacji w populacji ogółem badania oraz w podgrupach z dodatnim statusem receptora hormonalnego (HR+) i ze stadium zaawansowania guza T2. Jednakże istotnym ograniczeniem w ocenie ww. efektu zdrowotnego w badaniu ExteNET był sposób raportowania czasu do nawrotu choroby inwazyjnej, gdyż 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, czy jedynie na wystąpienie mniejszej liczby zdarzeń w grupie stosującej ten lek. Ponadto, w podgrupie pacjentów z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie.

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu ExteNET częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa w grupie stosującej neratynib względem placebo, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia również było więcej w grupie NER niż w PLC, w tym najczęściej powodem było występowanie biegunki, a różnice w zakresie tego punktu końcowego osiągnęły znamienność statystyczną.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak piersi (ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka; ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Głównym czynnikiem ryzyka jest wiek, większość zachorowań występuje po 50. roku życia. Na możliwość zachorowania wpływa również obciążenie genetyczne, styl życia oraz stosowanie terapii hormonalnych.

Rak piersi występuje u obu płci, znacznie częściej u kobiet. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mieszkanki krajów wysoko rozwiniętych (USA, Kanada, Australia, kraje Europy Zachodniej). Szacuje się, że rocznie raka piersi rozpoznaje się u 1,5 miliona kobiet na całym świecie, a około 400 tysięcy umiera. W Polsce jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwy wśród kobiet (ok. 22% wszystkich nowotworów), który odpowiada za ok. 14% zgonów z powodów nowotworowych.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Zgodnie z odnalezionymi informacjami, na początku XXI wieku wskaźnik jednorocznych przeżyć wynosił 92,8%, zaś pięcioletnich 75% (2000-2002), w kolejnych latach, oba te wskaźniki wzrosły (2003-2015, odpowiednio: 93,2% i 77,2%). Skutkiem następstw raka piersi są:

przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania neratynibu po terapii trastuzumabem w ramach wydłużonej terapii anty-HER2, aczkolwiek nie zalecają rutynowego stosowania tego leku u pacjentów leczonych wcześniej podwójną blokadą, tj. trastuzumabem z pertuzumabem.

Aktualnie, w Polsce w raku piersi HER2-dodatnim refundowane są następujące substancje czynne:

- wczesny rak piersi: trastuzumab w leczeniu adjuwantowym i neoadjuwantowym oraz trastuzumab z pertuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym;
- przerzutowy rak piersi: trastuzumab, lapatynib, trastuzumab z pertuzumabem oraz trastuzumab emtanzyna.

W ocenianym wniosku podano, że w ramach leczenia neoadjuwantowego stosowano trastuzumab z pertuzumabem, natomiast w ramach adjuwantowego leczenia - terapię celowaną anty-HER2 (obecnie finansowany jest wyłącznie trastuzumab), a więc wykorzystano wszystkie opcje terapeutyczne finansowane we wczesnym raku piersi. Trastuzumab w połączeniu z pertuzumabem, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, może być także stosowany w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym). Zgodnie z wnioskiem zastosowano już roczną terapię trastuzumabem, w związku z czym ponowna terapia w skojarzeniu z pertuzumabem nie ma w tym przypadku uzasadnienia. We wczesnym raku piersi może być także stosowany trastuzumab emtanzyna, jednak jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2 (ChPL Kadcyła), a więc nie ma możliwości zastosowania trastuzumabu emtanzyny po odbytej terapii adjuwantowej trastuzumabem, a jedynie bezpośrednio po operacji. Potwierdzają to także odnalezione wytyczne kliniczne ESMO 2019, w których zaleca się, aby u pacjentów z resztkowym rakiem inwazyjnym po pełnej neoadjuwantowej chemioterapii w połączeniu z terapią anty-HER2, adjuwantowy trastuzumab zastąpić przez adjuwantowy trastuzumab emtanzynę. Lapatynib z kolei wskazany jest wyłącznie w zaawansowanym raku piersi z przerzutami, natomiast analizowane wskazanie dotyczy wczesnego raka piersi bez przerzutów odległych.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz zapisy ChPL Nerlynx, zgodnie z którymi neratynib wskazany jest w przedłużonym leczeniu uzupełniającym, należy uznać, że aktualnie nie ma dostępnych alternatywnych opcji terapeutycznych, które można by było zastosować w ramach przedłużonej adjuwantowej terapii anty-HER2, a więc terapii stosowanej dopiero po standardowym leczeniu adjuwantowym.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywną dla ocenianej technologii lekowej będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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). To powoduje trwałe zahamowanie tych szlaków sprzyjających wzrostowi raka piersi z amplifikacją lub nadmierną ekspresją receptora HER2 bądź mutacją receptora HER2. Neratynib wiąże się z receptorem HER2, zmniejsza autofosforylację EGFR i HER2, na odcinku za szlakami sygnałowymi MAPK i AKT, oraz silnie hamuje namnażanie się komórek guza *in vitro*. Neratynib jest inhibitorem EGFR i (lub) linii komórek nowotworowych z ekspresją receptora HER2 przy komórkowym IC₅₀ na poziomie <100 nM.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nerlynx (neratynib), wskazanie rejestracyjne leku stanowi przedłużone leczenie uzupełniające 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.

Oceniane wskazanie, tj. wczesny rak piersi HR+, HER2+ zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Nerlynx.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie pierwotne:

- ExteNET (publikacje Chan 2016, Martin 2017, Delaloge 2019 i Mortimer 2019) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie porównujące neratynib (NER) względem placebo (PLC) w populacji dorosłych kobiet z HER-2 dodatnim rakiem piersi. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji wynosił 2 lata, follow-up: 5 lat. Liczba pacjentek była identyczna w obydwu badanych grupach wynosiła n=1420. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *invasive disease-free survival*) w ciągu 2 lat od rozpoczęcia leczenia rozumiane jest jako czas do wystąpienia jednego ze zdarzeń: nawrót inwazyjnego guza piersi po tej samej stronie, inwazyjny rak piersi po stronie przeciwnej, miejscowy lub regionalny nawrót choroby, odległy nawrót choroby, zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

W badaniu włączonym do analizy zastosowano następujące skale medyczne:

- Kwestionariusz FACT-B (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast) (wersja 4) składa się z 37 pytań ujętych w 5 podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne (7 pytań), społeczne (7 pytań) oraz emocjonalne (6 pytań), ogólne funkcjonowanie (7 pytań), a także dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi (10 pytań). Na każde pytanie udzielana jest odpowiedź w skali 0-4 punktów, gdzie najniższy wynik oznacza brak zgody z przedstawionym twierdzeniem, natomiast najwyższy całkowitą zgodę z przedstawionym twierdzeniem (Brady 1997, FACIT 2019).
- Kwestionariusz EuroQoL-5-Dimension (EQ-5D-3L) – ocenie podlega 5 obszarów dotyczących zdolności lokomotorycznych, możliwości m.in. samodzielnego realizowania czynności higienicznych, wykonywania codziennych obowiązków i aktywności, rozróżnienia poczucia dyskomfortu i bólu oraz lęku i depresji. Kwestionariusz EQ-5D-3L przyporządkowuje każdemu z 5. pytań 3 możliwe warianty odpowiedzi. Każdej możliwości odpowiedzi przyporządkowano określoną punktację, zgodnie z którą 20 punktów oznacza maksymalną samodzielność w badanym obszarze, 10 – ograniczoną zdolność do wykonywania czynności lub konieczność

korzystania z pomocy osób trzecich, a 0 – całkowitą niesamodzielność lub najwyższe natężenie mierzonej cechy, np. nieustanny ból lub niepokój.

Skuteczność kliniczna

W badaniu ExteNET w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) przeprowadzono analizę w całej populacji badania oraz w różnych podgrupach. W ramach niniejszej oceny przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji badania oraz dla podgrup, które odpowiadają charakterystyce stanu klinicznego wnioskowanej populacji – zajęcie co najmniej jednego węzła chłonnego występowało u 77% badanej populacji, wielkość guza pierwotnego na poziomie zaawansowania T2 raportowano u 41% badanych, dodatni status receptora hormonalnego występował u 57% pacjentek włączonych do badania.

Zgodnie z wynikami badania w zakresie punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść neratynibu względem placebo w populacji ogólnej:

- w 2 letnim okresie obserwacji (Chan 2016) odnotowano o 33% niższe ryzyko wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej - 70/1420 (4,9%) w grupie NER vs 109/1420 (7,7%) w grupie PLC. Hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) wynosił HR=0,67 95%CI (0,50; 0,91);
- w 5 letnim okresie obserwacji (Martin 2017) odnotowano o 27% niższe ryzyko wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej - 116/1420 (8,2%) w grupie NER vs 163/1420 (11,5%) w grupie PLC; HR=0,73 95%CI (0,57; 0,92);

oraz w podgrupach

z dodatnim statusem receptora hormonalnego (HR+)

- w 2 letnim okresie obserwacji (Chan 2016) odnotowano o 49% niższe ryzyko wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej - 31/816 (3,8%) w grupie NER vs 65/815 (8,0%) w grupie PLC; HR=0,51 95%CI (0,33; 0,77);
- w 5 letnim okresie obserwacji (Martin 2017) odnotowano o 40% niższe ryzyko wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej - 59/816 (7,2%) w grupie NER vs 100/815 (12,3%) w grupie PLC; HR=0,60 95%CI (0,43; 0,83);

ze stadium zaawansowania guza T2

- w 2 letnim okresie obserwacji (Chan 2016) odnotowano o 39% niższe ryzyko wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej - 26/585 (4,4%) w grupie NER vs 42/555 (7,6%) w grupie PLC; HR=0,61 95%CI (0,37; 0,99);
- w 5 letnim okresie obserwacji (Martin 2017) odnotowano o 37% niższe ryzyko wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej - 45/585 (7,7%) w grupie NER vs 69/555 (12,4%) w grupie PLC; HR=0,63 95%CI (0,43; 0,92).

W podgrupie z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie.

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych w badaniu zaplanowano analizę przeżycia całkowitego, jednak 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, HR=0,63 95%CI (0,46; 0,84). Również 5-letni odsetek DFS-DCIS był istotnie statystycznie wyższy w grupie NER: 89,7% vs 86,8%, HR=0,71 95%CI (0,56; 0,89).

Dla różnic w wynikach dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych tj. DDFS – przeżycie wolne od nawrotu jakiegokolwiek choroby (% zdarzeń wolnych od nawrotu choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny), TDR – czas do wystąpienia nawrotu odległego (% zdarzeń wolnych od nawrotu raka piersi lub zgonu z powodu raka piersi) oraz CNSR – skumulowana częstość nawrotów do ośrodkowego układu nerwowego nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy NER vs PLC.

Ponadto w badaniu ExteNET oceniano jakość życia pacjentów (publikacja Delaloge 2019), za pomocą kwestionariuszy FACT-B – wersja 4 (skala FACT związana z rakiem piersi) oraz EQ-5D.

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, wskazano wartość parametru p-value, 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, przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. W przypadku skali EQ-5D nie zaobserwowano różnic w kolejnych miesiącach (wynik 0,00 pkt).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa w grupie stosującej neratynib względem placebo (7,3% vs 6,0%), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem również było więcej w grupie NER (26,4% vs 5,1%), z czego u 16,8% chorych w grupie NER powodem było występowanie biegunki (0,2% w grupie PLC). Różnice te były istotne statystycznie - różnica ryzyka (ang. *risk difference* RD) pomiędzy grupą NER vs PLC wynosiła $RD = 0,21$ 95%CI (0,19; 0,24) dla zdarzeń ogółem oraz $RD = 0,17$ 95%CI w przypadku biegunki.

W badaniu odnotowano łącznie 4 zgony (0,3%) w grupie NER oraz 3 zgony (0,2%) w grupie PLC, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

W badaniu ExteNET w populacji pacjentów z 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%). Brak jest informacji odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Nerlynx do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: biegunka, raportowana przez 93,6% pacjentów, o różnym stopniu nasilenia, nudności (42,5%), uczucie zmęczenia (27,3%), wymioty (26,8%), ból brzucha (22,7%), wysypka – w tym wysypka rumieniowata, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem i wysypka grudkowa (15,4% dla wszystkich wymienionych), zmniejszony apetyt (13,7%), ból w górnej części brzucha (13,2%), zapalenie jamy ustnej – w tym aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie błony śluzowej (11,2% dla wszystkich wymienionych) oraz skurcze mięśni (10,0%).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx zaobserwowano występowanie hepatotoksyczności.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Nerlynx.

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Nerlynx w tej grupie przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE [EMA Nerlynx 2018].

Tym samym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono tylko 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo neratynibu w porównaniu z placebo. Jednak populacja włączona do badania nie do końca odpowiada populacji wnioskowanej. W analizowanym wniosku stosowano terapię neoadjuwantową z wykorzystaniem trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem, natomiast w badaniu ExteNET chorzy nie otrzymywali terapii podwójną blokadą w ramach leczenia neoadjuwantowego.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ExteNET 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.
- W trakcie trwania badania ExteNET wprowadzano znaczną ilość poprawek do protokołu, z czego część dotyczyła zmiany kryteriów włączenia, co może przekładać się na wiarygodność uzyskanych wyników.
- W badaniu ExteNET nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS).
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii wynosi [REDACTED].

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

W ramach oszacowań wydatków płatnika publicznego na finansowanie ocenianej technologii przyjęto następujące założenia.

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W raporcie KRN z 2017 r. podano informację, iż liczba nowych przypadków zachorowań na raka piersi (ICD-10 C50) wśród kobiet wynosi 18 529.

Zakładając średnioroczny wzrost zachorowalności na raka piersi na poziomie 0,9% (na podstawie prognozy danych NFZ przedstawionych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii z 2015 r. – MPZ 2015), liczba nowych zachorowań na raka piersi w roku 2020 została oszacowana na 19 034 osoby.

Zgodnie z danymi NFZ (MPZ 2015) w momencie rozpoznania raka piersi, u 85,4% stwierdzony zostaje nowotwór w stopniu zaawansowania I-III. Na tej podstawie oszacowano liczbę nowych pacjentów z rozpoznaniem wczesnego raka piersi (st. I-III) na $19\ 034 \times 85,4\% = 16\ 255$ osób.

Zgodnie z publikacją Bilous 2012 dotyczącą amplifikacji HER2 w raku piersi w populacji australijskiej, nadekspresję receptora HER2 stwierdza się u 16,9% chorych w I-III stopniu zaawansowania. Po uwzględnieniu tych informacji liczba pacjentów z nowotworem piersi i nadekspresją genu HER2 została oszacowana na $16\ 255 \times 16,9\% = 2\ 747$ osób.

Wyniki badania ExteNet dotyczącego stosowania neratynibu po terapii trastuzumabem w HER2 dodatnim raku piersi, wskazują na obecność receptorów hormonalnych (HR+) u 57,4% pacjentek. Uwzględniając podany odsetek, uzyskano wynik $2\ 747 \times 57,4\% = 1\ 577$ osób, co stanowi liczebność populacji docelowej w niniejszym raporcie, tj. pacjentki z rakiem piersi HER2-dodatnim z ekspresją receptorów hormonalnych.

Podsumowując, na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 1 577 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE], zaś koszt rocznej terapii - [REDAKTOWANE].

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii, w tym 1 polskie:

- St Gallen International Consensus Guideline 2019 międzynarodowe;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 europejskie;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018 polskie.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania neratynibu po terapii trastuzumabem w ramach wydłużonej terapii anty-HER2, aczkolwiek nie zalecają rutynowego stosowania tego leku u pacjentów leczonych wcześniej podwójną blokadą, tj. trastuzumabem z pertuzumabem.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.07.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1783.2020.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), 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 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) oraz raportu nr OT.422.79.2020 „Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9)”, data ukończenia: 29 lipca 2020 r.