



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Nerlynx (neratynib)**  
**we wskazaniu:**  
**wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.79.2020

Data ukończenia: 29.07.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pierre Fabre Médicament.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia w 5 wymiarach (ang. <i>EuroQol Group – 5 Dimension Questionnaire</i> )
<b>ER</b>	receptor estrogenowy
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society For Medical Oncology</i> )
<b>ExteNET</b>	badanie oceniające wpływ neratynibu po adiuwantowym leczeniu trastuzumabem u kobiet z wczesnym stadium raka piersi (ang. <i>Study Evaluating The Effects Of Neratinib After Adjuvant Trastuzumab In Women With Early Stage Breast Cancer</i> )
<b>FACT-B</b>	kwestionariusz oceny funkcjonalnej w leczeniu raka piersi (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer</i> )
<b>HER2</b>	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
<b>HR</b>	receptor hormonalny
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IDFS</b>	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2020.0.944)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>PGR</b>	receptor progesteronowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U.2019.0.1373)
<b>TNM</b>	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019.0.1373)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>24</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	26

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.07.2020, znak PLD.4530.17.83.2020.AK (data wpływu do Agencji 06.07.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: dotychczasowe 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+.

## Problem zdrowotny

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. Na możliwość zachorowania wpływa również obciążenie genetyczne, styl życia oraz stosowanie terapii hormonalnych.

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 (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.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw raka piersi jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [ESMO 2018].

Według stanowisk ekspertów dotyczących istotności stanu klinicznego w zbliżonej do wnioskowanej populacji, tj. rak piersi po operacji i leczeniu adjuwantowym HER2+): prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej),

oraz dr hab. n. med. Joanny Streb (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej) przedstawionych w raporcie Perjeta (pertuzumab) nr OT.422.10.2019<sup>1</sup>, skutkiem następstw raka piersi są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono jedno badanie pierwotne: wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie ExteNET (publikacje Chan 2016, Martin 2017, Delalogue 2019 i Mortimer 2019) porównujące neratynib względem placebo w populacji pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem piersi.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu ExteNET jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) (rozumiane 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), przeprowadzono analizę w różnych podgrupach. Dla tego punktu końcowego odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść neratynibu względem placebo w populacji ogólnej (po 2 latach obserwacji HR=0,67; 95%CI: 0,50-0,91; po 5-ciu latach obserwacji HR=0,73; 95%CI: 0,57-0,92) oraz w podgrupach z dodatnim statusem receptora hormonalnego oraz ze stadium zaawansowania guza T2. W podgrupie z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych nie odnotowano różnic IS. Analiza subpopulacji z dodatnim statusem receptora hormonalnego wykazała istotne statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej o 49% w grupie stosującej neratynib (HR=0,51; 95%CI: 0,33-0,77)

<sup>1</sup> OT.422.10.2019: Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

w dwuletnim okresie obserwacji, natomiast w 5 letnim okresie zmniejszenie ryzyka o 40% (HR=0,6; 95%CI: 0,43-0,83). Dla pozostałych, drugorzędowych punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie, z wyjątkiem przeżycia wolnego od choroby lub raka przewodowego in situ (DFS-DCIS): dwuletni odsetek 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% ( $p=0,0035$ ). Ponadto w badaniu ExteNET oceniano jakość życia pacjentów (publikacja Delaloge 2019), za pomocą kwestionariuszy FACT-B (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, 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). W przypadku skali EQ-5D nie zaobserwowano różnic w kolejnych miesiącach (wynik 0,00 pkt).

W badaniu ExteNET 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%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa w grupie stosującej neratynib względem placebo (7,3% vs 6,0%). Zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia również było więcej w grupie NER (26,4% vs 5,1%), z czego u 16,8% chorych powodem było występowanie biegunki (0,2% w grupie PLC). Różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Odnotowano łącznie 4 zgony (0,3%) w grupie NER oraz 3 zgony (0,2%) w grupie PLC, a różnica ta nie jest istotna statystycznie. 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%).

### Relacji 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.

Najczęstsze działanie niepożądane związane z lekiem Nerlynx to biegunka, która występuje u niemal wszystkich pacjentów. 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.

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W analizowanym przypadku 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), aczkolwiek pacjentka przeszła 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. Lapatynib z kolei wskazany jest wyłącznie w zaawansowanym raku piersi z przerzutami, natomiast analizowany przypadek dotyczy wczesnego raka piersi bez przerzutów odległych.

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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz stosowane dotychczasowe leczenie pacjentki można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce – w przypadku raka piersi będzie to monitorowanie pacjentek i stosowanie uzupełniającej hormonoterapii.

**Konkurencyjność cenowa**

W ramach zlecenia wskazano, że 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.

**Wpływu 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: ██████████ zł brutto.

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.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.07.2020, znak PLD.4530.17.83.2020.AK (data wpływu do Agencji 06.07.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- dotychczasowe 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+.

Zgodnie z klasyfikacją TNM dotyczącą stopnia zaawansowania nowotworów w analizowanym przypadku pacjentka wyjściowo znajdowała się w III stopniu zaawansowania (T2 – wielkość guza >2 cm <5 cm, N1 – obecność pojedynczych przerzutów do węzłów chłonnych, M0 – brak przerzutów odległych). Stopień zaawansowania, obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych we wszystkich komórkach rakowych oraz udokumentowana nadekspresja receptora HER2 stanowią niekorzystne czynniki rokownicze (patrz rozdz. 2.1). Pacjentka otrzymała terapię neoadjuwantową w postaci chemioterapii oraz leczenia celowanego (trastuzumab z pertuzumabem), natomiast w ramach leczenia adjuwantowego (pooperacyjnego) zastosowano hormonoterapię oraz trastuzumab<sup>2</sup>. Można zatem stwierdzić, że u pacjentki wykorzystano wszystkie możliwe aktywne opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Rak piersi (ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka; ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Szczegółowe kody ICD-10 opisują lokalizację guza, z czego C50.9 obejmuje guz w piersi o umiejscowieniu nieokreślonym. Występuje u obu płci, znacznie częściej u kobiet. 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.

Źródło: Szczeklik 2018, Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN, data dostępu: 14.07.2020)

#### Epidemiologia

Rak piersi najczęściej dotyka kobiet. Szacuje się, że ok. 1 na 100 zachorowań dotyczy mężczyzn. 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 (USA, Kanada, Australia, kraje Europy Zachodniej). Najmniej zachorowań na raka piersi notuje się w południowej Azji i Afryce. Szacuje się, że rocznie raka piersi rozpoznaje się u 1,5 miliona kobiet na całym świecie, a około 400 tysięcy umiera.

Tabela 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi ICD-10: C50 w Polsce w latach 2015-2017

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C50			Zgony pacjentów z rozpoznaniem C50		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2015	139	18 106	18 245	67	6 319	6 386
2016	149	18 615	18 764	83	6 493	6 576
2017	138	18 529	18 667	71	6 670	6 741

<sup>2</sup> W zleceniu podano jedynie informację o zastosowaniu leczenia celowanego anty-HER2, aczkolwiek w ramach niniejszego raportu założono, że zastosowano wyłącznie trastuzumab, gdyż w chwili obecnej jest to jedyny lek refundowany we wczesnym raku piersi HER2-dodatnim w leczeniu adjuwantowym.



Źródło: KRN (data dostępu: 14.07.2020)

## Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania.

Najważniejsze czynniki wpływające na rokowanie:

- wielkość guza;
- typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości;
- obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny (intrinsic subtype).

Raki bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HT), natomiast ich ekspresja wiąże się z wrażliwością na HT, mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CHT) i lepszym rokowaniem. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy (po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2-) i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

Na początku XXI wieku wskaźnik jednorocznych przeżyć wynosił 92,8%, zaś pięcioletnich 75% (2000-2002), w kolejnych latach, oba te wskaźniki nieznacznie wzrosły (2003-2015, odpowiednio: 93,2% i 77,2%).

Źródło: Szczeklik 2018, KRN (data dostępu: 14.07.2020). PTOK 2018

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Skutkiem następstw raka piersi jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [ESMO 2018].


Według stanowisk ekspertów dotyczących istotności stanu klinicznego w zbliżonej do wnioskowanej populacji, tj. rak piersi po operacji i leczeniu adjuwantowym HER2+): prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), [redacted]


[redacted] oraz dr hab. n. med. Joanny Streb (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej) przedstawionych w raporcie Perjeta (pertuzumab) nr OT.422.10.2019<sup>3</sup>, skutkiem następstw raka piersi są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Tabela 2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Skutki następstw HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[redacted]	dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	x	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x	x
Niezdolność do pracy	x	x	x

<sup>3</sup> OT.422.10.2019: Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

<b>Skutki następstw HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy</b>	<b>prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		<b>dr hab. n. med. Joanna Streb</b> – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	
<b>Obniżenie jakości życia</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>

Prof. Maciej Krzakowski wskazał, iż „wymienione stany mogą występować w przebiegu nowotworu złośliwego”. Zgodnie z opinią , „u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym leczenie uzupełniające (adjuwantowe) ma na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci przerzutów. Uogólnienie nowotworu nieuchronnie prowadzi do zgonu, dlatego też ta forma terapii ma kluczowe znaczenie dla przyszłości leczonych pacjentek”. Dr. Joanna Streb wskazała, że „u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych. Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności chorego, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego”.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Nerlynx]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane á 40 mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany 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 oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	240 mg p.o. (6 tabletek po 40 mg)
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących wczesnego raka piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9) wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: Medline przy użyciu wyszukiwarki PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.07.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	wczesny rak piersi, HER2+, z obecnością HR	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja	neratynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki, parametry biochemiczne
Rodzaj badania	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> <li>• badania obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne, metaanalizy</li> </ul>	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania I i II fazy, przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych,</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono jedno badanie pierwotne: wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie ExteNET (publikacje Chan 2016, Martin 2017, Delalogue 2019 i Mortimer 2019) porównujące neratynib względem placebo w populacji pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem piersi. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Odnaleziono także metaanalizę sieciową Debiasi 2018 dotyczącą porównania skuteczności terapii celowanych anty-HER2 w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową w leczeniu raka piersi oraz przegląd systematyczny Paranjpe 2019 dotyczący stosowania neratynibu w raku piersi HER2-dodatnim. Oba opracowania wtórne odnosiły się do populacji ogólnej, ale też do populacji leczonej wcześniej trastuzumabem, aczkolwiek wyniki dotyczące tej grupy pochodziły wyłącznie z badania ExteNET, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania wyników tych opracowań.

**Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja
ExteNET (Chan 2016, Martin 2017, Delaloge 2019, Mortimer 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth, Pfizer, Puma Biotechnology	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, faza III</li> <li>495 ośrodków w Europie, Azji, Australii, Nowej Zelandii, Ameryce Północnej i Południowej</li> <li>hipoteza superiority</li> <li>okres obserwacji: 2 lata, follow-up: 5 lat</li> <li>interwencja               <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa A: neratinib (NER) doustnie 240mg/d</li> <li>Grupa B: placebo (PLC)</li> </ul> </li> <li>sekwencja randomizacyjna wygenerowana metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją na: status receptora hormonalnego (HR), zajęcie węzłów chłonnych oraz plan leczenia trastuzumabem (sekwencyjnie lub w połączeniach z CTH)</li> <li>pacjenci, badacze oraz sponsorzy byli maskowani</li> <li><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. invasive disease-free survival)* w ciągu 2 lat od rozpoczęcia leczenia</li> <li><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> całkowite przeżycie (OS, ang. overall survival), przeżycie wolne od choroby z uwzględnieniem raka przewodowego in situ (DFS-DCIS, ang. disease-free survival including ductal carcinoma in situ), czas do odległego nawrotu (DDFS, ang. distant disease-free survival; TDR ang. time to distant recurrence), skumulowana częstość nawrotów do OUN, profil bezpieczeństwa</li> </ul>	<u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 1420 Grupa B: 1420  <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat (<math>\geq 20</math> lat w Japonii)</li> <li>histologicznie potwierdzony inwazyjny HER2-dodatni rak piersi w stadium zaawansowania I-III</li> <li>Brak nawrotów oraz przerzutów</li> <li>Zakończenie leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego trastuzumabem w ciągu roku przed randomizacją</li> <li>Stan sprawności wg ECOG 0-1</li> <li>Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych</li> <li>Zachowana prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF)</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroby serca, przewodu pokarmowego oraz choroby psychiatryczne istotne klinicznie</li> <li>Brak możliwości poknięcia leków doustnych</li> </ul>

\*Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej 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.

PLC – placebo, CTH – chemioterapia, HR – receptor hormonalny, NER – neratinib, DFS-DCIS – przeżycie wolne od choroby włączając w to nawrót raka przewodowego in situ, DDFS – przeżycie wolne od nawrotu odległego, TDR – czas do wystąpienia nawrotu odległego, OUN – ośrodkowy układ nerwowy

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ExteNET jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, przeprowadzono analizę w różnych podgrupach. W ramach AKL postanowiono przedstawić wyniki dla ogólnej populacji z badania oraz, tam gdzie było to możliwe, dla podgrup które odpowiadają charakterystyce stanu klinicznego analizowanego pacjenta (patrz rozdz. 2): zajęcie co najmniej jednego węzła chłonnego występowało u 77%, wielkość guza pierwotnego na poziomie T2 u 41% oraz dodatni status receptora hormonalnego u 57% badanych.

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

**Tabela 6. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ExteNET – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej**

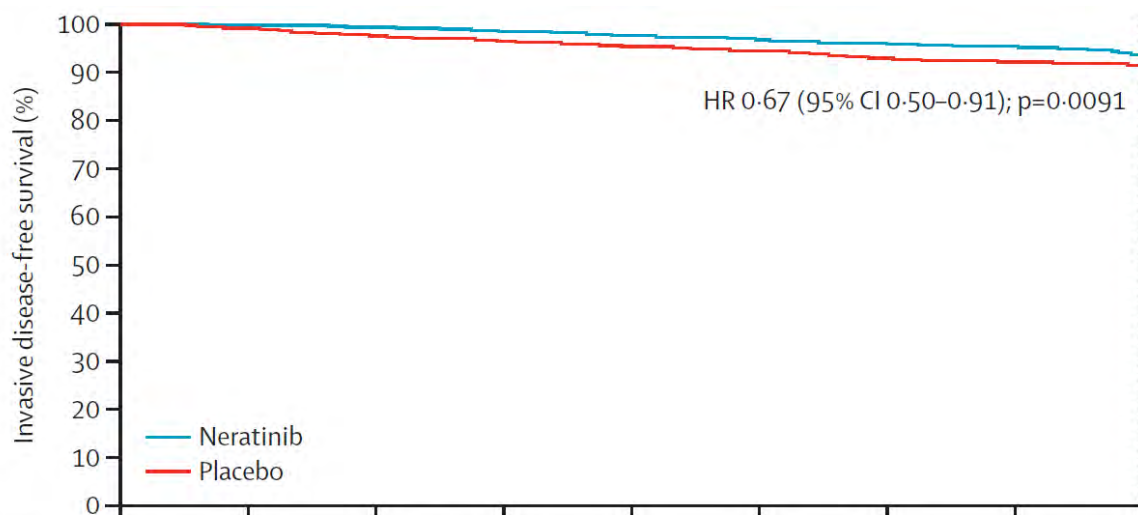
Źródło	Okres obserwacji	NER	PLC	HR (95%CI)	p
		Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)		
Chan 2016	2 lata	70/1420 (4,9%)	109/1420 (7,7%)	<b>0,67 (0,50; 0,91)</b>	<b>p=0,0091</b>
Martin 2017	5 lat	116/1420 (8,2%)	163/1420 (11,5%)	<b>0,73 (0,57; 0,92)</b>	<b>p=0,0083</b>
<b>Analiza w podgrupach: status receptora hormonalnego – dodatni (HR+)</b>					
Chan 2016	2 lata	31/816 (3,8%)	65/815 (8,0%)	<b>0,51 (0,33; 0,77)</b>	<b>p=0,0013</b>

Źródło	Okres obserwacji	NER	PLC	HR (95%CI)	p
		Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)		
Martin 2017	5 lat	59/816 (7,2%)	100/815 (12,3%)	<b>0,60 (0,43; 0,83)</b>	<b>p=0,063</b>
<b>Analiza w podgrupach: przerzuty do węzłów chłonnych – 1-3 zajętych węzłów</b>					
Chan 2016	2 lata	31/664 (4,7%)	49/664 (7,4%)	0,66 (0,41; 1,02)	bd
Martin 2017	5 lat	55/664 (8,3%)	74/664 (11,1%)	0,75 (0,53; 1,06)	bd
<b>Analiza w podgrupach: stadium zaawansowania guza – T2</b>					
Chan 2016	2 lata	26/585 (4,4%)	42/555 (7,6%)	<b>0,61 (0,37; 0,99)</b>	bd
Martin 2017	5 lat	45/585 (7,7%)	69/555 (12,4%)	<b>0,63 (0,43; 0,92)</b>	bd

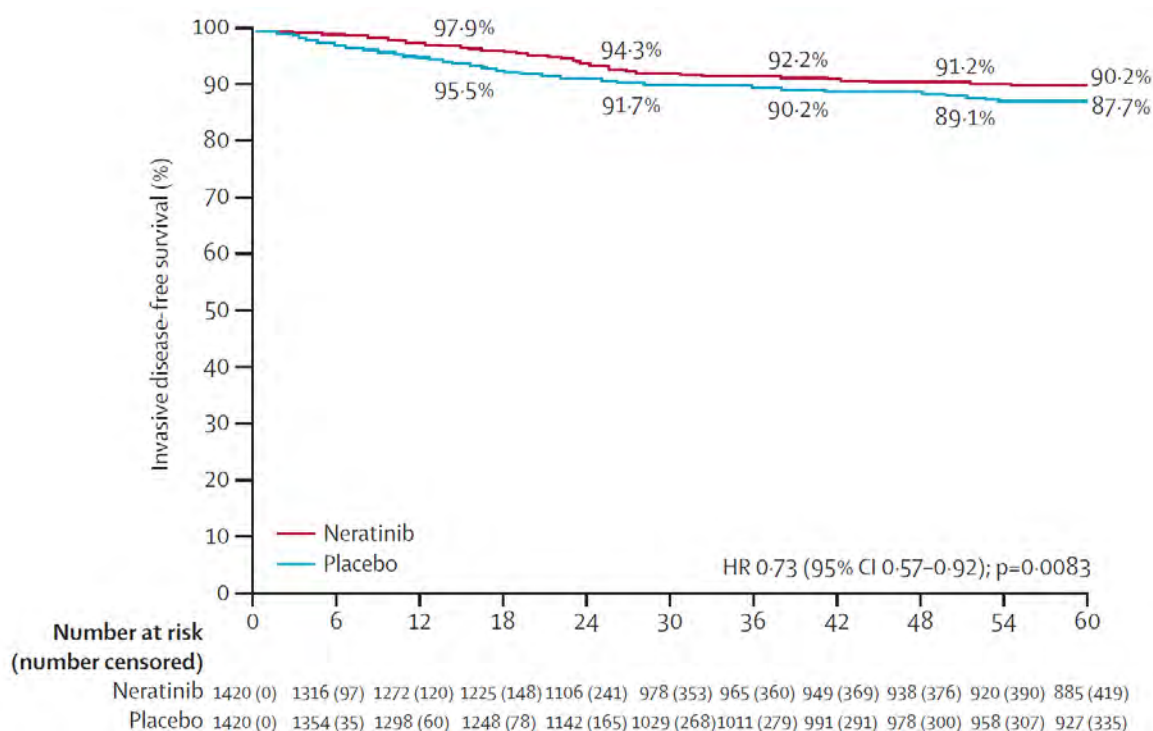
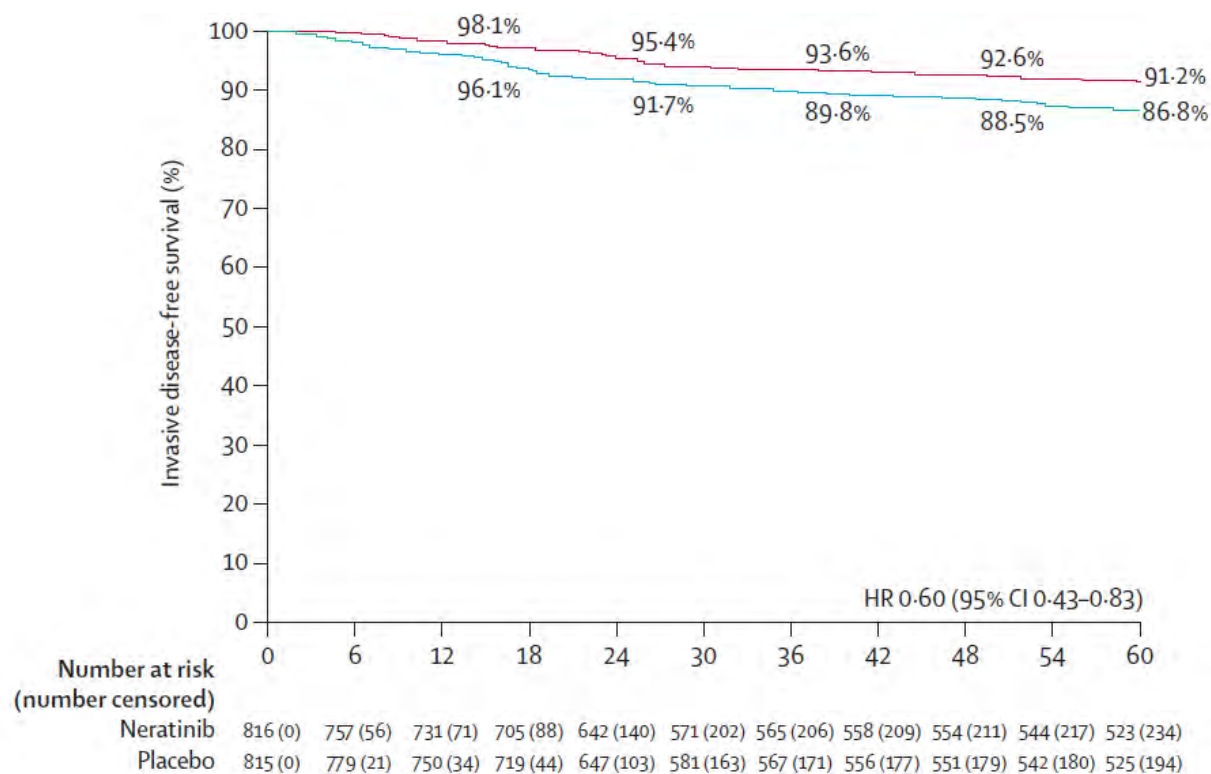
Dla głównego punktu końcowego jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść neratynibu względem placebo w populacji ogólnej oraz w podgrupach z dodatnim statusem receptora hormonalnego oraz ze stadium zaawansowania guza T2. W podgrupie z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych nie odnotowano różnic IS.

Analiza subpopulacji z dodatnim statusem receptora hormonalnego wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej o 49% w grupie stosującej neratynib (HR=0,51; 95%CI: 0,33; 0,77) w dwuletnim okresie obserwacji, natomiast w 5 letnim okresie zmniejszenie ryzyka o 40% (HR=0,6; 95%CI: 0,43; 0,83).

**Wykres 1. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – IDFS w badaniu ExteNET (2-letni okres obserwacji)**



Number at risk									
Neratinib group	1420	1291	1260	1229	1189	1150	1108	1033	662
Placebo group	1420	1367	1324	1292	1243	1209	1163	1090	704

**Wykres 2. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – IDFS w badaniu ExteNET (5-letni okres obserwacji)****Wykres 3. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – IDFS w badaniu ExteNET (wyniki dla podgrupy HR+, 5-letni okres obserwacji)**

**Drugorzędowe punkty końcowe****Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ExteNET dla drugorzędowych punktów końcowych**

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji	NER (N=1420)	PLC (N=1420)	HR (95%CI)	p
			Odsetek (95%CI)	Odsetek (95%CI)		
DFS-DCIS	Chan 2016	2 lata	93,9% (92,4; 95,2)	91,0% (89,3; 92,5)	<b>0,63 (0,46; 0,84)</b>	<b>p=0,0017</b>
	Martin 2017	5 lat	89,7% (87,8; 91,3)	86,8% (84,8; 88,6)	<b>0,71 (0,56; 0,89)</b>	<b>p=0,0035</b>
DDFS	Chan 2016	2 lata	95,1% (93,7; 96,2)	93,7% (92,2; 94,9)	0,75 (0,53; 1,04)	p=0,089
	Martin 2017	5 lat	91,6% (89,8; 93,1)	89,9% (88,1; 91,5)	0,78 (0,60; 1,01)	p=0,065
TDR	Chan 2016	2 lata	95,4% (94,1; 96,5)	93,9% (92,4; 95,0)	0,71 (0,50; 1,00)	p=0,054
	Martin 2017	5 lat	91,8% (90,1; 93,3)	90,3% (88,5; 91,8)	0,79 (0,60; 1,03)	p=0,078
CNSR	Chan 2016	2 lata	0,91% (0,49; 1,95)	1,25% (0,75; 1,99)	bd	p=0,44
	Martin 2017	5 lat	1,3% (0,8; 2,1)	1,8% (1,2; 2,7)	bd	p=0,333

PLC – placebo, HR – hazard ryzyka, 95%CI – 95% przedział ufności, HR+ – dodatni wynik receptorów hormonalnych, DFS-DCIS – przeżycie wolne od choroby oraz raka przewodowego in situ, 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), CNSR – skumulowana częstość nawrotów do ośrodkowego układu nerwowego

W badaniu zaplanowano analizę przeżycia całkowitego (rozd. 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).

Dla różnic w wynikach dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

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. 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).

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). W przypadku skali EQ-5D nie zaobserwowano różnic w kolejnych miesiącach (wynik 0,00 pkt).

**Profil bezpieczeństwa****Tabela 8. Zdarzenie niepożądane raportowane w badaniu ExteNET (Chan 2016)**

AEs		NER (N=1408) n (%)	PLC (N=1408) n (%)	RD (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	Ogółem	103 (7,3)	85 (6,0)	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,1740
	Biegunka	22 (1,6)	1 (0,1)	<b>0,01 (0,01; 0,02)</b> <b>p &lt;0,0001</b> <b>NNH = 68 (47; 121)</b>

AEs		NER (N=1408) n (%)	PLC (N=1408) n (%)	RD (95% CI)
	Wymioty	12 (0,9)	1 (0,1)	<b>0,01 (0,00; 0,01)</b> <b>p = 0,0022</b> <b>NNH = 128 (79; 356)</b>
	Odwodnienie	9 (0,6)	1 (0,1)	<b>0,01 (0,00; 0,01)</b> <b>p = 0,0112</b> <b>NNH = 176 (100; 774)</b>
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>	Ogółem	372 (26,4)	72 (5,1)	<b>0,21 (0,19; 0,24)</b> <b>p &lt; 0,0001</b> <b>NNH = 5 (5; 6)</b>
	Biegunka	237 (16,8)	3 (0,2)	<b>0,17 (0,15; 0,19)</b> <b>p &lt; 0,0001</b> <b>NNH = 7 (6; 7)</b>
<b>Zgony</b>	Ogółem	4 (0,3)	3 (0,2)	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7051
	Nieustalona przyczyna	2 (0,1)	0 (0)	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
	Pierwotny guz mózgu	1 (0,1)	0 (0)	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
	Ostra białaczka szpikowa	1 (0,1)	0 (0)	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
	Krwotok mózgowy	0 (0)	1 (0,1)	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
	Zawał mięśnia sercowego	0 (0)	1 (0,1)	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
	Rak żołądka	0 (0)	1 (0,1)	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa w grupie stosującej neratynib względem placebo (7,3% vs 6,0%). Zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia również było więcej w grupie NER (26,4% vs 5,1%), z czego u 16,8% chorych powodem było występowanie biegunki (0,2% w grupie PLC). Różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Odnotowano łącznie 4 zgony (0,3%) w grupie NER oraz 3 zgony (0,2%) w grupie PLC, a różnica ta nie jest istotna statystycznie.

**Tabela 9. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu ExteNET w podziale na stopień ciężkości (Chan 2016)**

AEs	NER (N=1408) n (%)			PLC (N=1408) n (%)		
	Stopień 1.-2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 1.-2.	Stopień 3.	Stopień 4.
<b>Biegunka</b>	781 (55%)	561 (40%)	1 (<1%)	476 (34%)	23 (2%)	0
<b>Nudności</b>	579 (41%)	26 (2%)	0	301 (21%)	2 (<1%)	0
<b>Zmęczenie</b>	359 (25%)	23 (2%)	0	276 (20%)	6 (<1%)	0
<b>Wymioty</b>	322 (23%)	47 (3%)	0	107 (8%)	5 (<1%)	0
<b>Ból brzucha</b>	314 (22%)	24 (2%)	0	141 (10%)	3 (<1%)	0
<b>Ból głowy</b>	269 (19%)	8 (1%)	0	269 (19%)	6 (<1%)	0



AEs	NER (N=1408) n (%)			PLC (N=1408) n (%)		
	Stopień 1.-2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 1.-2.	Stopień 3.	Stopień 4.
Ból górnej części jamy brzusznej	201 (14%)	11 (1%)	0	93 (7%)	3 (<1%)	0
Wysypka	205 (15%)	5 (<1%)	0	100 (7%)	0	0
Zmniejszenie apetytu	166 (12%)	3 (<1%)	0	40 (3%)	0	0
Skurcze mięśni	157 (11%)	1 (<1%)	0	44 (3%)	1 (<1%)	0
Zawroty głowy	143 (10%)	3 (<1%)	0	125 (9%)	3 (<1%)	0
Bóle stawów	84 (6%)	2 (<1%)	0	158 (11%)	4 (<1%)	0

W badaniu ExteNET 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%). Brak informacji odnośnie do istotności statystycznej zaobserwowanych różnic

### Ograniczenia badania ExteNET

- W trakcie trwania badania wprowadzono 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).
- Pierwszorzędownym 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.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Nerlynx 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.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Pacjentów należy poinformować o konieczności wdrożenia leczenia profilaktycznego z zastosowaniem leków przeciwbiegunkowych w momencie przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Nerlynx oraz regularnego dawkowania leków przeciwbiegunkowych w okresie pierwszych 1-2 miesięcy.

- Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) są w większym stopniu narażeni na niewydolność nerek i odwodnienie organizmu, co może stanowić powikłanie biegunki.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są w większym stopniu narażeni na powikłania w postaci odwodnienia organizmu w przypadku wystąpienia biegunki.
- U pacjentów, u których wystąpi biegunka o nasileniu  $\geq$  stopnia 3., wymagająca leczenia z zastosowaniem dożylnego podawania płynów, lub jakiegokolwiek objawy hepatotoksyczności należy przeprowadzić ocenę pod kątem zmian w wynikach testów wątrobowych.
- Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej (PPI) i antagonistami receptora H<sub>2</sub>.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) leku Nerlynx poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

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.

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. EMA uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Nerlynx w tej grupie przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE [EMA Nerlynx 2018].

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 15.07.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/>);
- europejskie: European Society of Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- światowe: St Gallen International Consensus

Najważniejsze informacje dotyczące możliwości stosowania neratynibu w analizowanym wskazaniu zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2018 (Polska)</b>            Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</b>  <b>Okolooperacyjne leczenie systemowe</b>  <u>Zasady ogólne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można – w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej – stosować przed lub po zabiegu operacyjnym (I, A).</li> <li>• Przedoperacyjne leczenie systemowe należy rutynowo zastosować w stopniu zaawansowania II B i III oraz rozważyć w II stopniu zaawansowania z cechą <math>\geq T2</math> lub N1, zwłaszcza w podtypach potrójnie ujemnym oraz z cechą HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu chirurgii czy RT (II, B).</li> <li>• Rodzaj okolooperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A).</li> <li>• W rakach HER2-dodatnich u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 (I, A).</li> </ul> <p><u>Leczenie anty-HER2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W okolooperacyjnym leczeniu chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z trastuzumabem podawanym łącznie przez 1 rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A).</li> <li>• U chorych z cechą ER+ otrzymujących trastuzumab bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT. Wybór HT powinien być oparty na ogólnych zasadach (II, B).</li> <li>• W leczeniu okolooperacyjnym nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatynibem czy <b>neratynibem</b> (I, B).</li> </ul> <p><b>Poziom dowodów:</b>            I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań RCT lub metaanalizy badań RCT;            II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b>            A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;            B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p>
<p><b>St Gallen International Consensus Guideline 2019 (Międzynarodowe)</b>            Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia wczesnego raka piersi.</b>  <u>Leczenie chorych na HER2-dodatniego raka piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W raku piersi HER2-dodatnim w stadium II lub III zaleca się stosowanie neoadjuwantowego leczenia.</li> <li>• U chorych w II lub III stopniu zaawansowania zaleca się leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe trastuzumabem i pertuzumabem z chemioterapią (antracykliny i taksany). Część panelistów zaleca stosowanie schematu opartego na docetakselu/karboblatynie/trastuzumabie/pertuzumabie.</li> <li>• Zaleca się stosowanie trastuzumabu przez okres 12 miesięcy.</li> <li>• <b>Neratynib</b> zaleca się po rocznej terapii trastuzumabem u chorych ER+, HER2+ z cechą N+ (min. 4 zajęte węzły chłonne chłonne), <b>aczkolwiek nie zaleca się rutynowego stosowania neratynibu, jeśli stosowano wcześniej pertuzumab.</b></li> <li>• Zaleca się stosowanie trastuzumabu emtanzyny u chorych z inwazyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych uprzednio trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<b>Poziom dowodów:</b> brak informacji
<p><b>ESMO 2019 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia wczesnego raka piersi.</b></p> <p><u>Terapia anty-HER2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoadjuwantowy/adjuwantowy trastuzumab wykazuje wysoką skuteczność i powinien być stosowany we wszystkich wczesnych HER2-dodatnich rakach piersi u pacjentów u których nie ma przeciwwskazań do jego stosowania, z wyjątkiem wybranych przypadków z grupy bardzo niskiego ryzyka (np. T1aNO) [I, A].</li> <li>• Jeśli wynik testu HER2 zostanie ostatecznie uznany za niejednoznaczny, nawet po dodatkowym badaniu za pomocą alternatywnego testu, można rozważyć zastosowanie terapii anty-HER2 [V, B].</li> <li>• Neoadjuwantowa/adjuwantowa terapia trastuzumabem trwająca rok pozostaje standardem postępowania u większości HER2-dodatnich pacjentów [I, A].</li> <li>• W wysoce wyselekcjonowanych przypadkach, u pacjentów niskiego ryzyka, którzy otrzymują chemioterapię z antracyklinami/taksanami, można rozważyć skrócenie czasu podawania trastuzumabu do 6 miesięcy [I, A].</li> <li>• Trastuzumab nie powinien być rutynowo stosowany jednocześnie z chemioterapią z antracyklinami [I, D]. Może być skutecznie stosowany w połączeniu z chemioterapią bez antracyklin (np. z taksanami), a jego jednoczesne stosowanie jest skuteczniejsze niż leczenie sekwencyjne [I, A].</li> <li>• Podwójna blokada HER2 z trastuzumabem/lapatynibem nie prowadzi do długoterminowej poprawy wyników, w związku z czym nie powinna być zalecana [I, E].</li> <li>• Podwójna blokada HER2 z trastuzumabem/pertuzumabem może być rozważona u pacjentów z wysokim ryzykiem (zdefiniowanych jako N-pozytywni lub ER-negatywni) przez okres jednego roku zarówno przed, jak i po operacji [I, A].</li> <li>• U pacjentów z resztkowym rakiem inwazyjnym po pełnej neoadjuwantowej chemioterapii w połączeniu z terapią anty-HER2, adjuwantowy trastuzumab powinien być zastąpiony przez adjuwantowy trastuzumab emtanzynę [I, A].</li> <li>• Wydłużona terapia anty-HER2 <b>neratynibem</b> może być rozważona u pacjentów z wysokim ryzykiem wcześniej nieleczonych podwójną blokadą, oraz z odpowiednią profilaktyką biegunki [I, B]</li> </ul> <p><b>Poziom dowodów naukowych:</b></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</p> <p>III – badania kohortowe prospektywne</p> <p>IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><b>Kategorie rekomendacji:</b></p> <p>A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), rekomendacja opcjonalna</p> <p>D – umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</p>

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ER – receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor), HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2)

W raku piersi HER2-dodatnim aktualnie finansowane są następujące technologie lekowe:

- Wczesny rak piersi:
  - trastuzumab w leczeniu adjuwantowym i neoadjuwantowym;
  - trastuzumab z pertuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym;
- Przerzutowy rak piersi:
  - trastuzumab;
  - lapatynib;

- o trastuzumab z pertuzumabem;
- o trastuzumab emtanzyna.

W analizowanym przypadku 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), aczkolwiek pacjentka przeszła 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 analizowany przypadek dotyczy wczesnego raka piersi bez przerzutów odległych (patrz rozdz. 2).

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. 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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz stosowane dotychczasowe leczenie pacjentki można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce – w przypadku raka piersi będzie to monitorowanie pacjentek i stosowanie uzupełniającej hormonoterapii.

## 6. Konkurencyjność cenowa

Zlecenie MZ dotyczy oceny zastosowania terapii neratynibem przy wykorzystaniu produktu leczniczego:

- Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane, 40 mg, 180 tab,

W ramach zlecenia wskazano, że 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. Podana została jedna prezentacja leku Nerlynx.

W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii neratynibem zgodnie z danymi ze zlecenia MZ.

**Tabela 11 Koszty 3-mies. terapii Neratynibem zgodnie z danymi z zlecenia MZ**

Źródło danych	Prezentacja leku Nerlynx	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] <sup>A</sup>	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] <sup>B</sup>	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	40 mg, 180 tab.	██████████	██████████	██████████

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii (uwzględnia marżę hurtową (5%))

<sup>B</sup> podana we wniosku wartość netto terapii (uwzględnia marżę hurtową (5%) + VAT (8%))

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z wnioskiem okres terapii został określony jako 3 miesiące. Wnioskowana liczba opakowań jest wystarczająca do przeprowadzenia 3-miesięcznej terapii.<sup>4</sup>

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

<sup>4</sup> Dane zostały oszacowane dla miesięcznego okresu trwającego 30 dni. Uwzględniając średnią liczbę dni w miesiącu jako 30,4 dnia, w 3-miesięcznym okresie wystąpi 91 dni

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

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 (badanie RCT opisane w rozdz. 3) 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.

W poniższej tabeli zaprezentowany został wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii medycznej w populacji docelowej pacjentów.

**Tabela 12. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii w populacji docelowej [zł] na 1 577 pacjentów	Koszt brutto rocznej terapii w populacji docelowej [zł] na 1 577 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████

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

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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.



## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Chan A, Delalogue S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):367-377. doi:10.1016/S1470-2045(15)00551-3
- Delalogue S, Cella D, Ye Y, et al. Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer: longitudinal analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Ann Oncol.* 2019;30(4):567-574. doi:10.1093/annonc/mdz016
- Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, Delalogue S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(12):1688-1700
- Mortimer J, Di Palma J, Schmid K, Ye Y, Jahanzeb M. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: Analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res* 2019; 21(1)

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2019 Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Jun 4. pii: mdz173.
- PTOK 2018 Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
- St Gallen 2019 Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn H-J, Winner EP. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*, mdz235, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>

### Pozostałe publikacje

- Bilous 2012 Bilous, Michael & Morey, Adrienne & Armes, Jane & Bell, Richard & Button, Peter & Cummings, Margaret & Fox, Stephen & Francis, Glenn & Waite, Brigid & McCue, Glenda & Raymond, Wendy & Robbins, Peter & Farshid, Gelareh. (2012). Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. *Breast cancer research and treatment.* 134. 617-24. 10.1007/s10549-012-2093-6.
- Brady 1997 Brady, Marianne J., et al. "Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument." *Journal of clinical oncology* 15.3 (1997): 974-986.
- ChPL Nerlynx Charakterystyka Produktu Leczniczego Nerlynx (data ostatniej aktualizacji przez EMA 11.02.2020), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_pl.pdf)
- EMA Nerlynx 2018 Nerlynx: EPAR - Medicine overview (data ostatniej aktualizacji przez EMA 12.09.2018 r.) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nerlynx-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nerlynx-epar-medicine-overview_pl.pdf)
- ESMO 2018 Rak Piersi Przewodnik ESMO dla pacjentów <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf>
- FACIT 2019 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Questionnaire FACT-B. Dostępne online pod adresem: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. Data ostatniego dostępu: 28.07.2020.
- KRN Krajowy Rejestr Nowotworów (data dostępu 14.07.2020 r.)
- MPZ 2015 Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015. (<http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/>)
- Opracowanie Perjeta OT.422.10.2019: Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
- Szczeklik 2018 Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.2334-2338

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 14.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Nerlynx[Title/Abstract]	6
2	HKI 272[Title/Abstract]	43
3	neratin b[Title/Abstract]	305
4	"neratinib"[Supplementary Concept] OR "neratinib"[All Fields] OR "hki272"[All Fields]	361
5	"Nerlynx"[Title/Abstract] OR "hki 272"[Title/Abstract] OR "neratinib"[Supplementary Concept] OR "neratin b"[All Fields] OR "hki272"[All Fields] OR "neratinib"[Title/Abstract]	362
6	Breast Neoplasms[MeSH Terms]	291.884
7	"Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary"[Title/Abstract]	479.953
8	early[Title/Abstract]	1.516.325
9	"neoplasm*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract] OR "cancer*" [Title/Abstract] OR "carcinoma*" [Title/Abstract]	3.012.056
10	(((((("neoplasm*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract]) OR "cancer*" [Title/Abstract]) OR "carcinoma*" [Title/Abstract]) AND ("Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary"[Title/Abstract])) OR "breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "early"[Title/Abstract]	1.899.530
11	(((((("neoplasm*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract]) OR "cancer*" [Title/Abstract]) OR "carcinoma*" [Title/Abstract]) AND ("Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary"[Title/Abstract])) OR "breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "early"[Title/Abstract]) AND (((("Nerlynx"[Title/Abstract] OR "hki 272"[Title/Abstract] OR ("neratin b"[Supplementary Concept] OR "neratin b"[All Fields]) OR "hki272"[All Fields])) OR "neratinib"[Title/Abstract])	244