

Opinia nr 130/2020

z dnia 12 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), w stanie ogólnym WHO – 0-1, po wcześniejszym zastosowaniu leczenia schematem TAC (paklitaksel/docetaxel +doksorubicyna+ cyklofosfamid), tamoksyfenem, schematem trastuzumab + cisplatyna oraz trastuzumab + karboplatyna, wcześniejszym leczeniu neratynibem w skojarzeniu z winorelbina oraz w monoterapii, lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną oraz trastuzumabem emtanzyny, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz brak dowodów naukowych, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w stanie ogólnym dobrym WHO-1, u których zastosowano terapie refundowane jak i niefinansowane ze środków publicznych (neratynib). Zgodnie z otrzymanym zleceniem największą korzyść terapeutyczną uzyskano przy zastosowaniu neratynibu w badaniu klinicznym. Odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź całkowita) na leczenie utrzymywała się 9 lat.

FDA dopuściła do stosowania neratynib w leczeniu zaawansowanego raka piersi w oparciu o wyniki badania NALA, wskazujące m. in. na różnice w przeżyciu całkowitym między pacjentami stosującymi neratynib w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu do pacjentów leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (OS = 21 mcy (95% CI: 17.7, 23.8) w grupie

neratynibu w porównaniu do OS=18.7 mcy (95% CI: 15.5, 21.2) w grupie lapatynibu (HR 0.88; 95% CI: 0.72, 1.07; p=0.2086).

Ze względu na wcześniej zastosowane leczenie, nie odnaleziono badań specyficznych dla populacji zgodnej ze zleceniem (wieloletnia historia leczenia nowotworu różnymi schematami leków). Jednakże biorąc pod uwagę Opinię Rady Przejrzystości, opinię Konsultanta Wojewódzkiego (załączoną do zlecenie) oraz fakt wyczerpania dostępnych terapii alternatywnych, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib), u pacjentów z nowotworem złośliwym piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), u których zastosowano: chemioterapię uzupełniającą TAC (paklitaksel/docetaxel +doksorubicyna+ cyklofosfamid), tamoksifen, trastuzumab + cisplatyna oraz trastuzumab + karboplatyna, neratynib w skojarzeniu z winorelbina, następnie monoterapię neratynibem, lapatynib + kapecytabina; trastuzumab emtanzyna, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu we wnioskowanej populacji zastosowano:

- mastektomię;
- 6 kursów chemioterapii uzupełniającej TAC (paklitaksel/docetaxel+doksorubicyna+cyklofosfamid)
- tamoksyfen;
- trastuzumab + cisplatyna oraz trastuzumab + karboplatyna;
- neratynib w skojarzeniu z winorelbina, następnie monoterapię neratynibem przez 9 lat;
- lapatynib + kapecytabina;
- 9 cykli trastuzumabem emtanzyną (TDM1).

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. 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.

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 mieszkanki 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.

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 wzrosły (2003-2015, odpowiednio: 93,2% i 77,2%).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania (w skojarzeniu lub monoterapii) trastuzumabu derukstekanu, tukatynibu lub margetuksymabu u pacjentów leczonych uprzednio terapiami celowanymi anty-HER2, aczkolwiek substancje te nie są zarejestrowane w Europie, w związku z czym wykluczono je z grona potencjalnych komparatorów.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

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). Neratynib jest inhibitorem EGFR i (lub) linii komórek nowotworowych z ekspresją receptora HER2 przy komórkowym IC50 na poziomie <100 nM.

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.

Mając na względzie powyższe, wnioskowane wskazanie nie mieści się w zarejestrowanych.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności neratynibu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym piersi HER2+, którzy w poprzednich liniach leczenia stosowali neratynib.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL Nerlynx najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały biegunkę (93,6%) o różnym stopniu nasilenia, nudności (42,5%), uczucie zmęczenia (27,3%), wymioty (26,8%), ból brzucha (22,7%), wysypkę (15,4%), zmniejszony apetyt (13,7%), ból w górnej części brzucha (13,2%), zapalenie jamy ustnej (11,2%) oraz skurcze mięśni (10,0%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 były biegunka (stopnia 3.: 36,9% i stopnia 4.: 0,2%) oraz wymioty (stopnia 3.: 3,4% i stopnia 4.: 0,1%).

Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie obejmowały biegunkę (1,9%), wymioty (1,3%), odwodnienie organizmu (1,1%), nudności (0,5%), wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (0,4%),

wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (0,4%), ból brzucha (0,3%), uczucie zmęczenia (0,3%) oraz zmniejszenie apetytu (0,2%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Nerlynx. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań odnoszących się do skuteczności neratynibu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym piersi HER2+, którzy w poprzednich liniach leczenia stosowali neratynib.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych dla wnioskowanej terapii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████

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

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

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono dwa dokumenty opisujące wytyczne leczenia zaawansowanego raka piersi:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018;
- European School of Oncology – European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO) 2020.

W polskich wytycznych PTOK z 2018 r. nie przedstawiono algorytmów postępowania w dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego. Podano jedynie informację, iż u chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z terapią anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 hormonoterapią. Z kolei odnalezione najnowsze wytyczne europejskie ESMO z 2020 r. wskazują na możliwość zastosowania neratynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w III i dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka piersi, aczkolwiek nie zaleca się rutynowego stosowania tej terapii. Wytyczne odnoszą się również do możliwości zastosowania (w skojarzeniu lub monoterapii) trastuzumabu derukstekanu, tukatynibu lub margetuksymabu u pacjentów leczonych uprzednio terapiami celowanymi anty-HER2.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2686.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4) 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. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2020 z dnia 12 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku

Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4) oraz raportu nr OT.422.116.2020 pt. Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/