



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

**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

Nr: OT.422.116.2020

Data ukończenia: 07.10.2020 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:** nie dotyczy

**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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HT</b>	hormonoterapia
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<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. z 2020 r., poz. 944)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>TNBC</b>	potrójnie ujemny rak piersi
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	9
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>10</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Dodatkowe informacje.....	10
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>12</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>13</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>17</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>18</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>19</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>20</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	20

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.09.2020, znak PLD.4530.2686.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 10.09.2020), 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 á 40 mg, 180 tabl., we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2 (ICD10: C50.9) w ramach RDTL oraz w ramach programu lekowego: Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50) (wniosek refundacyjny). W obu przypadkach, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 190/2020, OPA 89/2020, SRP 61/2020, RPA 61/2020].

## 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 (źródło: ESMO 2018).

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego następstwem uogólnionego nowotworu złośliwego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

## Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

## Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

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 anti-HER2 należy kojarzyć leczenie anti-HER2 z 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 anti-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.

## Konkurencyjność cenowa

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

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

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale dotyczącym konkurencyjności cenowej.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.09.2020, znak PLD.4530.2686.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 10.09.2020), 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 á 40 mg, 180 tabl., we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- Rak piersi prawej (pT1N1M0).
- Stan po zabiegu operacyjnym (operacja oszczędzająca (BCT) + limfadenektomia) – 25.06.2007 r.
- Hist.pat.: Carcinoma ductale invasivum, ER i PGR- ogniskowo dodatnie, HER2 (3+).
- Stan po mastektomii prawostronnej – uradykalnienie poprzedniego zabiegu – 26.07.2007 r.
- Stan po 6 kursach chemioterapii uzupełniającej TAC.
- Stan po radykalnej radioterapii blizny, nadobojczyka i pachy prawej.
- Stan po hormonoterapii tamoksyfenem.
- Progresja choroby pod postacią pojawienia się zmian przerzutowych w płucach – 04.2008 r. Stan po immunochemioterapii trastuzumab + cisplatyna oraz trastuzumab + karbolpatyna. Progresja zmian w płucach 01.2010 r.
- Stan po leczeniu neratynibem w skojarzeniu z winorelibną, następnie monoterapii neratynibem przez 9 lat w okresie od 02.2010 r. do 06.2018r. – całkowita odpowiedź (CR).
- Progresja choroby pod postacią zmian przerzutowych w wątrobie, płucach i węzłach chłonnych – 03.2019 r.
- Stan po terapii lapatynib + kapecytabina.
- Progresja choroby – 01.2020 r.
- Stan po 9 kursach terapii trastuzumabem emtanzyną (TDM1).
- Progresja choroby zmian przerzutowych w płucach – 08.2020 r.

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2 (ICD10: C50.9) w ramach RDTL oraz w ramach programu lekowego: Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50) (wniosek refundacyjny). W obu przypadkach, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 190/2020, OPA 89/2020, SRP 61/2020, RPA 61/2020].

### 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), raport Nerlynx (OT.422.79.2020)

#### 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

Źródło: KRN (data dostępu: 14.07.2020), raport Nerlynx (OT.422.79.2020)

### 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, raport Nerlynx (OT.422.79.2020)

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Skutkiem następstw raka piersi jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia (źródło: ESMO 2018).

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego następstwem uogólnionego nowotworu złośliwego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia (źródło: raport nr OT.422.110.2019 dot. leku Kadcyla<sup>1</sup>).

<sup>1</sup> Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej



## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Nerlynx]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Nerlynx (neratynib), tabletki à 40 mg, 180 tabl.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	nowotwór złośliwy piersi (sutka) HER2+ (ICD-10: C50.4)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>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.</p> <p>Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, gdyż dotyczy zaawansowanego raka piersi HER-2 dodatniego.</p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	1 x 6 tabl. dziennie
<b>Droga podania</b>	doustnie
<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 zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.09.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z zaawansowanym nowotworem złośliwym piersi HER2+, którzy w poprzednich liniach leczenia stosowali neratynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	neratynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	-
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</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

##### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Brak badań.

### 3.2. Dodatkowe informacje

#### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Nerlynx należą: zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, ból w górnej części brzucha i zapalenie jamy ustnej (w tym zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie błony śluzowej), wysypka (w tym wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem i wysypka grudkowa), skurcze mięśni, uczucie zmęczenia.

## Opis wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL

### Biegunka

Z grupy 1660 pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx w monoterapii bez profilaktyki loperamidowej, u 94,6% wystąpił co najmniej 1 epizod biegunki. Biegunka stopnia 3. została stwierdzona u 37,5% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Nerlynx. U 0,2% pacjentów wystąpiła biegunka stopnia 4. Z powodu biegunki 1,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx było hospitalizowanych. Ogólnie biegunka występowała w pierwszym miesiącu, przy czym 83,6% pacjentów zgłosiło taki szkodliwy wpływ w pierwszym tygodniu, 46,9% – w drugim tygodniu, 40,2% – w trzecim tygodniu, a 43,2% – w czwartym tygodniu (mediana czasu do pierwszych objawów wynosiła 2 dni). Mediana czasu trwania pojedynczego epizodu biegunki wynosiła 2 dni, niezależnie od stopnia nasilenia. Mediana skumulowanego czasu trwania biegunki wynosiła 59 dni, niezależnie od stopnia nasilenia, a mediana skumulowanego czasu trwania biegunki stopnia 3. wynosiła 5 dni. Biegunka była również najczęściej występującym działaniem niepożądanym, które stanowiło przyczynę przerwania leczenia. W przypadku 14,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx bez profilaktyki loperamidowej przerwano leczenie w wyniku wystąpienia biegunki. Dawka została zmniejszona u 24,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx.

### Wysypka

U 16,7% pacjentów leczonych tylko produktem leczniczym Nerlynx wystąpiła wysypka. Częstość występowania stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 13,3% i 2,9%; u 0,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx wystąpiła wysypka stopnia 3.

### Hepatotoksyczność

Działania niepożądane związane z wątrobą w badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004) były zgłaszane częściej w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (12,4% wobec 6,6%), przede wszystkim ze względu na wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) (8,5% wobec 3,2%), aminotransferazy asparaginianowej (AST) (7,4 wobec 3,3%) oraz wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi (2,1% wobec 1,1%). Działania niepożądane stopnia 3. były zgłaszane przez 1,6% wobec 0,5% pacjentów, a działania niepożądane stopnia 4. – przez 0,2% wobec 0,1% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Wzrost stężenia ALT stopnia 3. był zgłaszany przez 1,1% wobec 0,2% pacjentów, a wzrost stężenia ALT stopnia 4. – przez 0,2% wobec 0,0% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Wzrost stężenia AST stopnia 3. był zgłaszany przez 0,5% wobec 0,3% pacjentów, a wzrost stężenia AST stopnia 4. – przez 0,2% wobec 0,0% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Nie zgłaszano działań niepożądanych stopnia 3. lub stopnia 4. związanych ze wzrostem stężenia bilirubiny we krwi.

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

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

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

W dniu 2.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2018</b> <b>(Polska)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</u> <u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte wielodyscyplinarną opieką z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, pielęgniarki i psychologa klinicznego (IV, A).</li> <li>• W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, uprzednio zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia towarzyszące i preferencje chorych (I, A).</li> <li>• Jeśli jest to możliwe, w momencie uogólnienia choroby zaleca się pobranie wycinka z przerzutowej zmiany celem potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu (II, B).</li> <li>• U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (II, A).</li> <li>• Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B).</li> <li>• U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. visceral crisis) (III, B).</li> <li>• Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B).</li> <li>• Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (I, A).</li> <li>• Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (I, B). Wyjątkiem są chore, u których konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).</li> <li>• Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C).</li> <li>• U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 (I, A).</li> <li>• W wybranych przypadkach można rozważyć skojarzenie HT (IA) z leczeniem anty-HER2 (II, C).</li> <li>• Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A).</li> <li>• Hormonoterapię i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT – do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B).</li> <li>• Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni – badania biochemiczne (III, A).</li> <li>• Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C).</li> <li>• W rutynowym postępowaniu nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B).</li> </ul> <p><u>Rak piersi HER2-dodatni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie anty-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A).</li> <li>• W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A).</li> <li>• W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B).</li> <li>• W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtanzyną (T-DM1) (I, A).</li> <li>• W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B).</li> <li>• W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A).</li> <li>• U chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu CHT stosowanej w skojarzeniu z anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 z HT (III, B).</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań RCT lub metaanalizy badań RCT;</p> <p>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</p> <p>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</p> <p>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>C – wskazania określane indywidualnie</p>
<p><b>ESO-ESMO 2020 (Europa/Świat)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi.</u></p> <p>Leczenie systemowe – ogólne zasady:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy wyborze odpowiedniej terapii powinno się brać pod uwagę: status HR i HER2 oraz obecność mutacji linii zarodkowej BRCA, PIK3CA w raku HR-dodatnim oraz PD-L1 w raku piersi potrójnie negatywnym (TNBC) – jeśli dostępne są terapie celowane; wcześniejsze leczenie i jego toksyczność; interwał wolny od choroby (DFI); status obciążenia guza (definiowany jako liczba oraz rozległość przerzutów); wiek biologiczny; stan sprawności; choroby towarzyszące (włączając niewydolność narządów); stan menopauzalny (dla leczenia hormonoterapią); potrzebę gwałtownej kontroli choroby/objawów; czynnik społeczno-ekonomiczne oraz psychologiczne; dostępność terapii oraz preferencje pacjenta [opinia eksperta/A, 95%].</li> <li>• Wiek pacjenta nie powinien być wyłącznym czynnikiem wstrzymującym skuteczną terapię (u starszych pacjentów) czy też powodującym nadmierne leczenie (ang. <i>overtreat</i>) (u młodych pacjentów). Wiek jako jedyny czynnik nie powinien warunkować intensywności terapii [I/E, 100%].</li> </ul> <p>Leczenie HER2+ zaawansowanego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie anty-HER2 powinno być zastosowane wcześniej (jako I. linia) u wszystkich pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, poza przypadkami w których istnieją przeciwwskazania do zastosowania takiej terapii [I/A, 98%]</li> <li>• Pacjenci, u których doszło do progresji podczas terapii anty-HER2 połączonej z leczeniem cytotoksycznym i hormonoterapią powinni otrzymać dodatkowe leczenie anty-HER2 z późniejszym leczeniem gdyż dalsza supresja HER2 wykazuje korzyści, poza przypadkami w których istnieją przeciwwskazania do zastosowania takiej terapii. Wybór terapii anty-HER2 powinien zależeć od dostępności leku, rodzaju wcześniej zastosowanej terapii anty-HER2 oraz interwału wolnego od nawrotu. Optymalna sekwencja wszystkich dostępnych leków anty-HER2 jest obecnie nieznana. Optymalny czas trwania terapii anty-HER2 w zaawansowanym raku piersi również jest obecnie nieznana [I/A, 91%]</li> <li>• U pacjentów z całkowitą remisją optymalny czas podtrzymującej terapii anty-HER2 jest nieznany i powinien być zbalansowany względem toksyczności leczenia, obciążenia logistycznego oraz kosztów. U niektórych pacjentów można rozważyć zakończenie terapii anty-HER2 po kilku latach utrzymywanej całkowitej remisji, w szczególności gdy jest możliwe wznowienie terapii w przypadku progresji [opinia eksperta/C, 93%]</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymywali adjuwantowe / neoadjuwantowe leczenie anty-HER2 nie powinni być wykluczani z badań klinicznych dla HER-2 dodatniego zaawansowanego raka piersi [I/B, 100%]</li> <li>• U pacjentów z ER-dodatnim / HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy otrzymywali w pierwszej linii leczenia hormonoterapię z terapią anty-HER2, można zastosować podwójną blokadę anty-HER2 (pertuzumab + trastuzumab lub lapatynib + trastuzumab), gdyż wykazano korzyści dla czasu przeżycia wolnego od progresji. Decyzja o wdrożeniu leczenia powinna być zrównoważona względem większych działań niepożądanych, wyższych kosztów oraz braku korzyści w przeżyciu całkowitym (w porównaniu do hormonoterapii z monoterapią anty-HER2) [I/B, 80%]</li> <li>• U pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi ER+ / HR2+, u których zastosowanie chemioterapii z terapią anty-HER2 w I. linii leczenia przyniosło korzyści, można rozważyć zastosowanie hormonoterapii z terapią anty-HER2 w ramach leczenia podtrzymującego po zakończeniu chemioterapii, aczkolwiek powyższe postępowanie nie było testowane w randomizowanych badaniach klinicznych. Terapia podtrzymująca powinna być kontynuowana do czasu progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub na prośbę pacjenta. Nie ma obecnie danych pozwalających na wybór między jednolekową terapią anty-HER2 a podwójną blokadą HER2, w połączeniu z hormonoterapią po zakończeniu chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi ER+ / HER2+ [siła zaleceń niedostępna/B, 80%]</li> <li>• W HER2-dodatnim zaawansowanym raku piersi w I. linii leczenia, uprzednio leczonym (terapia adjuwantowa z interwałem wolnym od choroby &gt;12 m-cy) lub nieleczonym trastuzumabem, połączenie chemioterapii z trastuzumabem jest lepsze niż połączenie chemioterapii z lapatynibem biorąc pod uwagę przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite [I/A, 95%]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowym postępowaniem dla I. linii leczenia pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anti-HER2 jest leczenie chemioterapią w połączeniu z trastuzumabem i pertuzumabem, gdyż wykazuje wyższą skuteczność względem chemioterapii z trastuzumabem dla parametru OS [I/A, 86%]</li> <li>• Dla pacjentów wcześniej leczonych (terapia neoadjuwantowa/adjuwantowa) terapią anti-HER2, zastosowanie chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem jest istotną opcją w I. linii terapii [I/A, 76%]</li> <li>• W chwili obecnej nie ma dowodów potwierdzających zasadność leczenia podwójną blokadą (pertuzumab+trastuzumab) z chemioterapią poza przypadkami z progresją [I/E, 86%]</li> <li>• Dopuszcza się stosowanie połączenia chemioterapia + trastuzumab + pertuzumab w kolejnej linii leczenia u pacjentów którzy nie otrzymali go w I. linii [II/B, 76%]</li> <li>• Po I. linii leczenia opartej na trastuzumabie, trastuzumab emtanzyna wykazuje lepszą skuteczność od innych leków anti-HER w II. linii (względem lapatynibu z kapecytabiną) i w kolejnych liniach (leczenie indywidualnie dobrane przez lekarza prowadzącego). Trastuzumab emtanzyny powinien być lekiem preferowanym u pacjentów z progresją po co najmniej 1 linii leczenia trastuzumabem, gdyż wykazuje większą korzyść dla przeżycia całkowitego. Nie ma danych potwierdzających zasadność leczenia trastuzumabem emtanzyny po leczeniu trastuzumabem z pertuzumabem [I/A, 88%]</li> <li>• W przypadku progresji po terapii opartej na trastuzumabie, można zastosować trastuzumab z lapatynbem, aczkolwiek nie ma danych potwierdzających zasadność powyższego leczenia pacjentów po progresji po terapii opartej na pertuzumabie lub trastuzumabie emtanzyny [I/B, 84%]</li> <li>• W ramach badania klinicznego terapię skojarzoną <b>neratynib</b> + kapecytabina porównywano z terapią skojarzoną lapatynib + kapecytabina w <u>leczeniu zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego w 3. lub dalszych liniach leczenia</u>. Wykazano niewielki wpływ na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie neratynibu względem lapatynbu, a także brak istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym (OS). W związku z powyższym nie zaleca się rutynowego stosowania neratynibu z kapecytabiną. Wymagane są dalsze badania w celu ustalenia potencjalnego wpływu tej terapii na leczenie przerzutów do mózgu, a także w celu ustalenia roli neratynibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi [I/D, 90%].</li> <li>• W badaniu II. fazy wykazano aktywność trastuzumabu derukstekanu (DS-8201) w leczeniu pacjentów znacznie przeleczonych terapiami celowanymi anti-HER2 (mediana wcześniejszych linii terapii: 6), w związku z czym lek ten został zarejestrowany w tym wskazaniu. W trakcie leczenia należy ściśle monitorować stan zdrowia pacjentów, gdyż trastuzumab derukstekan ma toksyczny wpływ na płuca: może wywoływać śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc zakończone zgonem [II/B, 98%]</li> <li>• Zastosowanie podwójnej blokady: tukatynib + trastuzumab + kapecytabina wykazuje niewielką korzyść dla mediany PFS (2 miesiące) oraz mediany OS (4 miesiące) względem trastuzumabu + kapecytabiny u pacjentów wcześniej leczonych trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną, w tym u pacjentów z przerzutami do mózgu, aczkolwiek wiąże się z większą toksycznością (m.in. częstsze występowanie biegunki). W przypadku zarejestrowania tukatynibu w powyższym wskazaniu, można rozważyć jego zastosowanie [II/B, 98%]</li> <li>• Zastosowanie margetuksymabu z chemioterapią wykazało niewielką korzyść dla PFS (1 miesiąc) w porównaniu do trastuzumabu z chemioterapią u pacjentów wcześniej leczonych pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną, w związku z czym nie zaleca się jego rutynowego stosowania [I/D, 95%]</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></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>Kategorie rekomendacji:</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>

CHT – chemioterapia; ESMO – European Society for Medical Oncology; HT – hormonoterapia; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologiczne; TNBC – potrójnie ujemny rak piersi

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 anti-HER2 należy kojarzyć leczenie anti-HER2

z 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, aczkolwiek substancje te nie są zarejestrowane w Europie, w związku z czym wykluczono je z grona potencjalnych komparatorów.

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 odnalezione wytyczne kliniczne 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 najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.



## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Nerlynx**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████(netto) / ██████████(brutto) <sup>A</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

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

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

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

## 8. Piśmiennictwo

### Rekomendacje kliniczne

PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
ESMO 2020	Cardoso, F., et al. "5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)." Annals of Oncology (2020).

### Pozostałe publikacje

ChPL Nerlynx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nerlynx (data ostatniej aktualizacji przez EMA 11.02.2020), <a href="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</a>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów (data dostępu 14.07.2020 r.)
Raport Kadcyła	Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/296/RPT/296_OT.422.110.2019_Kadcyła_RDTL_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/296/RPT/296_OT.422.110.2019_Kadcyła_RDTL_BIP.pdf</a>
Raport Nerlynx	Nerlynx (neratynib) we wskazaniu wczesny rak piersi HR+, HER2+(ICD-10: C50.9) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/157/RPT/20200729_WOT_Nerlynx_RDTL_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/157/RPT/20200729_WOT_Nerlynx_RDTL_BIP.pdf</a>
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.2334-2338

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	((((("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])) AND ("Nerlynx"[Title/Abstract] OR "hki272"[Title/Abstract] OR "neratinib"[Supplementary Concept] OR "neratin b"[All Fields] OR "hki272"[All Fields] OR "neratinib"[Title/Abstract])	255