



Opinia nr 138/2020

z dnia 23 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: surowiczy rak narządu rodniego (ICD10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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 Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: surowiczy rak narządu rodniego (ICD10: C56) z występującymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (niski poziom zróżnicowania komórek nowotworu (G3), nadekspresja receptora HER2 (+++), bardzo wysoki poziom ekspresji białka Ki-67 (90%) oraz obecność mutacji aktywującej genu PIK3CA) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab), we wnioskowanym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ocenianym przypadku wzięto pod uwagę szczególne okoliczności związane ze stanem klinicznym jak współwystępowanie kilku czynników o niekorzystnym charakterze rokowniczym (niski poziom zróżnicowania komórek nowotworu (G3), nadekspresja receptora HER2 (+++), bardzo wysoki poziom ekspresji białka Ki-67 (90%) oraz obecność mutacji aktywującej genu PIK3CA). Wytyczne kliniczne oraz badania nie precyzują postępowania w ww. stanach klinicznych.

W tym przypadku uwzględniono również pozytywne opinie Konsultanta Krajowego i Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazujące na zasadność zastosowania opiniowanej terapii w przedmiotowym wskazaniu, tj. surowiczy rak narządu rodniego (ICD10: C56) z występującymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (niski poziom



zróznicowania komórek nowotworu (G3), nadekspresja receptora HER2 (+++), bardzo wysoki poziom ekspresji białka Ki-67 (90%) oraz obecność mutacji aktywującej genu PIK3CA) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Ponadto konsultant krajowy w swojej opinii wskazał, iż zastosowanie proponowanego wyżej postępowania systemowego (chemioterapia z udziałem leków cytotoksycznych o potwierdzonej aktywności w nowotworach kobiecego układu płciowego stosowana łącznie z „podwójną” blokadą HER2 trastuzumabem i pertuzumabem) - po cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym - jest uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: surowiczy rak narządu rodne (ICD10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu populacja docelowa charakteryzuje się szeregiem niekorzystnych czynników rokowniczych: nadekspresja receptora HER2 (+++), niski poziom zróznicowania komórek nowotworu (G3) wskazujący na wysoką złośliwość, bardzo wysoki poziom ekspresji białka Ki-67 (90%) będącego markerem proliferacji komórek nowotworowych oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA. Stan ogólny określono jako dobry, odżywienie prawidłowe, obwodowe węzły chłonne niepowiększone, brzuch bez oporów, blizna pooperacyjna, obecnie bez cech progresji.

Wskazano również proponowany schemat terapeutyczny, obejmujący podanie karboplatyny, docetakselu i transtuzumabu, które mają być stosowane łącznie z wnioskowanym pertuzumabem.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zlecenie MZ wskazuje na surowiczy rak narządu rodne, jednak przyporządkowany kod ICD-10 C56 odnosi się do nowotworu złośliwego jajnika.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżnia się nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, niezróznicowane, niesklasyfikowane.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3775 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2670 zgonów rocznie) kobiet.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2013/2020, pomimo zastosowania optymalnego leczenia chirurgicznego oraz podania chemioterapii paklitaksel-karboplatyna, u około 70% pacjentów z rakiem jajnika w okresie pierwszych 3 lat dochodzi do nawrotu choroby. Rokowanie i prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię drugiej i kolejnych linii leczenia zależą w dużej mierze od czasu wolnego od progresji choroby po ostatniej dawce poprzedniej linii chemioterapii. Wyróżnia się: platynoniewrażliwość (5,3% pacjentek), platynooporność (17,2%), częściową platynowrażliwość (22,7%) oraz platynowrażliwość (33,5%). U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.

Rokowanie w ocenianym przypadku jest złe w związku z wymienionymi w przedmiotowym wniosku cechami histopatologicznymi nowotworu:

- G3 - histologiczna ocena złośliwości określa właściwości kliniczne nowotworu, które decydują o przebiegu choroby, w tym zdolności naciekania i niszczenia okolicznych tkanek oraz do rozprzestrzeniania się przez tworzenie przerzutów odległych. Określony w analizowanym przypadku stopień G3 wskazuje na nowotwór nisko dojrzały o wysokim stopniu złośliwości.
- HER2 (+++) - poziom ekspresji receptora jest oceniany metodą immunohistochemiczną w skali czterostopniowej jako: 0 i 1+ (negatywne, status ujemny); 2+/++ (o granicznej pozytywności); 3+/+++ (pozytywne, status dodatni/nadekspresja). Nadekspresja jest uznanym, choć drugorzędym markerem złego rokowania i została wykazana w analizowanym przypadku.
- Ki61-90% - antygen/białko Ki-67 jest markerem komórkowej proliferacji. Obecność białka Ki67 na krążących komórkach nowotworowych wskazuje procent krążących komórek nowotworowych w aktywnej fazie wzrostu cyklu komórkowego. Wysoka ekspresja Ki67 wskazuje na zwiększone ryzyko progresji lub nawrotu nowotworu i została ona wykazana w analizowanym przypadku.
- mutacja aktywująca genu PIK3CA - szlak kinazy fosfotydyloinozytoli (PI3K) jest ważnym szlakiem metabolicznym, który odgrywa kluczową rolę w metabolizmie komórkowym i proliferacji, wpływając na powstawanie różnych ludzkich nowotworów. Do aktywacji szlaku PI3K dochodzi najczęściej w wyniku mutacji genu PIK3CA (jak w analizowanym przypadku) lub też utraty funkcji PTEN.

Powyższe przewidywania co do rokowania znajdują również potwierdzenie w załączonych do wniosku RDTL opiniach konsultanta krajowego i konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, dla nowotworów jajnika wskazują: schematy chemioterapii składające się z cisplatyny i paklitakselu, cisplatyny/karboplatyny i paklitakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem, pegylowaną liposomalną doksorubicynę w skojarzeniu z karboplatyną. Natomiast jako alternatywne terapie dla nowotworów macicy wskazywane są następujące schematy: cisplatyna z paklitakselem/winorelbiną/gemcytabiną/topotekaniem, paklitaksel i cisplatyna w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wszystkie wymienione substancje są aktualnie objęte finansowaniem ze środków publicznych.

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) wymaga wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. W związku z powyższym należy przyjąć, że nie ma aktywnego komparatora w ocenianym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pertuzumab wpływa na sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch szlaków sygnałowych: może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto produkt leczniczy Perjeta pośredniczy w cytotoxycywności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Perjeta, jest on wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w:
 - leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy;
 - leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy;

- w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

Wskazanie oceniane nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych, tym samym proponowana terapia byłaby stosowana off-label.

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

W związku z rozbieżnością kodu ICD-10 oraz wskazania określonych w zleceniu MZ w trakcie przeglądu systematycznego poszukiwano dowodów odnoszących się zarówno do raka narządu rodowego (z wyłączeniem raka piersi), jak i raka jajnika.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, w związku z czym przeprowadzenie analizy klinicznej było niemożliwe.

Do zlecenia MZ dołączono jednak opinie dwóch ekspertów klinicznych:

- Opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej:
„Wniosek zasadny. Ze względu na stan kliniczny Pacjentki, przebytą diagnostykę oraz dotychczasowe leczenie, zastosowanie terapii z udziałem karboplatyny i docetakselu w skojarzeniu z transtuzumabem oraz pertuzumabem wydaje się być najbardziej korzystne”.
- Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej:
„Przeanalizowałem dokumentację medyczną dotyczącą w/w chorej. Potwierdzam, że zastosowanie chemioterapii z udziałem karboplatyny i docetakselu w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem w przedstawionej sytuacji jest uzasadnione. U chorej stwierdzono zaawansowany nowotwór kobiecego narządu płciowego z obecnością kilku niekorzystnych czynników rokowniczych (wskaźnik proliferacji 90%, amplifikacja genu HER2 oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA). Zastosowanie proponowanego wyżej postępowania systemowego (chemioterapia z udziałem leków cytotoksycznych o potwierdzonej aktywności w nowotworach kobiecego układu płciowego stosowana łącznie z „podwójną” blokadą HER2 trastuzumabem i pertuzumabem) - po cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym - jest uzasadnione.”

Opinie ekspertów klinicznych klasyfikowane są na najniższym poziomie w hierarchii wiarygodności dowodów naukowych wobec czego wnioski wyciągnięte na tej podstawie należy traktować z ostrożnością.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Perjeta, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (DN) ogółem ($\geq 30\%$) są: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty, a najczęstszymi DN stopnia 3-4 ($\geq 10\%$): neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Do DN występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, zaburzenia układu immunologicznego (reakcja na wlew), zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neutropenia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone łzawienie oczu, uderzenia gorąca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, stawów, kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

Do działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu do obrotu należy zespół rozpadu guza (występujący rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Ponadto, podczas terapii lekiem Perjeta, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta pod kątem wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory serca (zmniejszenia LVEF, zastoinowej niewydolności serca), wystąpienia reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości/anafilaksji, gorączki neutropenicznej oraz ciężkiej biegunki.

W ChPL Perjeta podano, że bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6 000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I, II i III prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania te obejmowały badania rejestracyjne CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4 804). Bezpieczeństwo produktu Perjeta było na ogół zgodne w tych badaniach, jakkolwiek częstość występowania oraz najczęstsze działania niepożądane leków różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Perjeta. Europejska Agencja Leków (EMA) na etapie rejestracji oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do wskazań zarejestrowanych, tym samym w omawianym przypadku relację tę należy uznać za nieznaną.

Natomiast za uznaniem relacji jako korzystnej przemawiają przytoczone wcześniej opinie ekspertów klinicznych wskazujące na zasadność zastosowania wnioskowanego schematu terapeutycznego z pertuzumabem.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku, w związku z czym przedstawiono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem pertuzumabu.

Koszt 3 cykli terapii produktem leczniczym Perjeta (pertuzumab) wynosi [REDAKTOWANO] PLN brutto [REDAKTOWANO].

Ograniczenia

Powyższe obliczenia nie uwzględniają kosztów zastosowania karboplatyny, docetakselu i transtuzumabu, które mają być stosowane łącznie z wnioskowanym pertuzumabem. Jednocześnie nie jest jasne z jakich środków finansowane byłoby leczenie trastuzumabem, które nie jest finansowane ze środków publicznych w omawianym wskazaniu. Ograniczenie oszacowań stanowi również niepewność związana z rzeczywistym dawkowaniem leku jak i długością terapii.

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

Ze względu na brak danych, szczególnie dotyczących liczebności pacjentów w określonym we wniosku stanie klinicznym, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Z uwagi na rozbieżność kodu ICD-10 oraz wskazania określonych w zleceniu MZ przeprowadzono szersze wyszukiwanie wytycznych klinicznych. Odnaleziono następujące dokumenty dot. leczenia:

Nowotworów jajnika:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej - PTGO 2017
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne - PTG 2016
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013
- European Society for Medical Oncology oraz European Society of Gynecological Oncology - ESMO/ESGO 2019
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2013

Nowotworów macicy:

- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne - PTG 2015
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2017
- European Society of Gynecological Oncology - ESGO 2018

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ramach I linii leczenia farmakologicznego pacjentek z nowotworami jajnika po chirurgicznym leczeniu radykalnym bez zmian resztkowych powinno obejmować chemioterapię z zastosowaniem związków platyny (cisplatyny lub karboplatyny) w skojarzeniu z taksoidem (paklitaksel). W grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz u chorych nieoperowanych zalecane jest leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel) (PTGO 2017, PTOK 2013, ESMO 2013). W przypadku pacjentów, u których rozwinie się alergia lub którzy nie tolerują paklitakselu, można rozważyć połączenie docetakselu i karboplatyny lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) i karboplatyny (ESMO 2013).

Zgodnie z wytyczną PTGO 2015 w leczeniu rozlanego/przerzutowego nowotworu macicy w ramach I linii terapii farmakologicznej rekomenduje się zastosowanie kombinacji cisaplatyny z paklitakselem lub w przypadku niemożności podania paklitakselu – kombinacji cisaplatyny z innymi chemioterapeutykami: winorelbiną, gemcytabiną lub topotekanem. Możliwe jest zastąpienie cisaplatyny karboplatyną, która ma korzystniejszy profil cytotoksyczności od cisplatyny. Natomiast zgodnie z ESMO 2017 to paklitaksel i cisplatyna w skojarzeniu z bewacyzumabem są uważane za preferowany schemat pierwszego rzutu w raku szyjki macicy z przerzutami. Skojarzenie paklitakselu i karboplatyny można rozważyć jako alternatywę dla pacjentów niebędących kandydatami do leczenia cisplatyną. Wytyczne PTOK 2013 wskazują, że w stopniu IVB (choroba uogólniona) stosuje się paliatywną CTH oraz leczenie chirurgiczne (gdy możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót).

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do wnioskowanej technologii medycznej, tj. stosowanego w ramach I linii leczenia systemowego 2 lekowego schematu chemioterapii (karboplatyna + docetaksel) w skojarzeniu z transtuzumabem oraz pertuzumabem u pacjentek po leczeniu radykalnym nowotworów jajnika/narządu rodno.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2794.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: surowiczy rak narządu rodno (ICD10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 281/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: surowiczy rak narządu rodno (ICD10: C56) oraz raportu nr OT.422.126.2020 pt. Perjeta

(pertuzumab) we wskazaniu: surowiczy rak narządu rodnego (ICD10: C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.