



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 1/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka  
(ICD-10: C50)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane, 40 mg, opakowanie á 180 tabletek, we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50).*

### Uzasadnienie

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Informacje dotyczące populacji docelowej: pacjentka z rakiem piersi lewej, T2N1M0, ER 90% dodatni, PgR 5% dodatni, HER2 3+ dodatni, Ki-67 50%, stan ogólny dobry, WHO 0. Pacjentka przeszła operacje: mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową lewostronną oraz profilaktyczną mastektomię piersi prawej. U pacjentki zastosowano chemioterapię przedoperacyjną (4 kursy ADR + CTX, 4 kursy docetaxel) oraz leczenie pooperacyjne: immunoterapię trastuzumabem. Wskazano, iż pacjentka jest w trakcie hormonoterapii (tamoxifen + goserelina).*

*Wniosek dotyczy leku, którego zastosowanie ma stanowić formę wydłużonej terapii uzupełniającej leczenie radykalne.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Do niniejszego opracowania włączono jedno badanie pierwotne: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie ExteNET (opisane w publikacjach: Chan 2020, Chan 2016, Martin 2017, Delalogue 2019, Mortimer 2019) porównujące neratynib względem placebo w populacji pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi.*

*Przeżycie całkowite oceniano w populacji pacjentów hormonozależnych (HR+) włączonych do badania w ciągu 1 roku od wcześniejszego leczenia trastuzumabem (subpopulacja  $HR+ \leq 1$ ), która stanowiła 82% populacji ogólnej. Po okresie obserwacji wynoszącym 8 lat (mediana), w subpopulacji  $HR+ \leq 1$  zmarło 7,9% pacjentów w grupie NER i 10,2% pacjentów w grupie PLC.*



Szacowane 8-letnie ryzyko wystąpienia OS w grupie NER wyniosło  $HR=0,79$  (95%CI: 0,55; 1,13).

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ExteNET jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS), przeprowadzono analizę w różnych podgrupach.

W odniesieniu do iDFS 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. Natomiast w podgrupie z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych nie odnotowano różnic IS. Kolejna analiza subpopulacji, pacjentek 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).

W subpopulacji  $HR+\leq 1$  w 2-letnim okresie obserwacji iDFS w grupie NER wyniosło 95,3% (95% CI: 93,1-96,7), a w grupie PLC: 90,8% (95% CI: 88,2-92,9). Bezwzględna korzyść ze stosowania NER wyniosła 4,5% ( $HR=0,49$ , 95% CI: 0,30-0,78). Natomiast w 5-letnim okresie obserwacji iDFS w grupie NER wyniosło 90,8% (95% CI: 88,1-93,0), a w grupie PLC: 85,7% (95% CI: 82,6-88,3). Bezwzględna korzyść ze stosowania NER wyniosła 5,1% ( $HR=0,58$ , 95% CI: 0,41-0,82).

Możliwość wyciągnięcia wniosków na podstawie badanie ExteNET ma jednak kilka ograniczeń:

- pierwszorzędowym 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;
- w badaniu ExteNET jedynie w odniesieniu do OS były dostępne wyniki dla 8-letniego okresu obserwacji, wyniki odnoszące się do pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla 5-letniego okresu obserwacji.

W analizie uwzględniono także przegląd systematyczny z metaanalizą – Paracha 2020, dotyczący oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia ukierunkowanych na HER2 po wcześniejszej terapii taksanem / trastuzumabem u pacjentek z wcześniej leczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim.

W wyniku przeprowadzonej meta-analizy sieciowej dla neratynibu nie wykazano żadnych IS różnic dla OS i PFS względem wszystkich analizowanych interwencji. Jednocześnie numeryczny wynik analizy (nieistotne statystycznie) wskazywał, względem neratynibu, na większe ryzyko ( $HR < 1$ ) wystąpienia OS i PFS u pacjentów leczonych wszystkimi innymi metodami terapii (za wyjątkiem PFS w porównaniu z kapecytabiną). Dla oceny ORR wykazano IS przewagę trastuzumabu emtanzyna nad neratynibem [ $OR = 3,54$  (95%CI: 1,63; 7,50)]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w przeglądzie Paracha 2020 dla neratynibu uwzględniono wyniki z badania II fazy Martin 2013, z pominięciem wyników badania III fazy ExteNET.

Wg aktualnych wytycznych klinicznymi (m.in. PTOK 2020, ESMO 2019, StGallen 2019), we wczesnym raku piersi HER2+ w ramach 2. i kolejnych linii leczenia może być stosowany: trastuzumab. Polskie wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania trastuzumabu emtanzyny lub skojarzenia: lapatynib z kapecytabiną lub trastuzumabem, trastuzumab z kapecytabiną i tukatynibem lub trastuzumab derukstekan, natomiast według wytycznych europejskich podwójna blokada HER2 z trastuzumabem/lapatynibem nie prowadzi do długoterminowej poprawy wyników, w związku z czym nie powinna być zalecana.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania neratynibu u pacjentów z rakiem piersi HER2+, po wcześniejszej terapii trastuzumabem, aczkolwiek nie zalecają rutynowego stosowania tego leku u pacjentów leczonych wcześniej podwójną blokadą, tj. trastuzumabem z pertuzumabem. Wytyczne europejskie wskazują terapię neratynibem jako opcję wydłużonej terapii anty-HER2. Natomiast w wytycznych StGallen 2019 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).

#### Bezpieczeństwo stosowania

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%). Brak informacji odnośnie do istotności statystycznej zaobserwowanych różnic

W subpopulacji  $HR+\leq 1$  ( $n=1\ 319$ : NER:  $n=662$ , PLC:  $n=657$ ) najczęstszym TEAE w grupie NER były biegunki: w stopniu 1. u 23% pacjentów, w stopniu 2. u 32% i w stopniu 3. u 39%, natomiast w grupie PLC biegunki raportowano odpowiednio u 26%, 7% i 1%. Inne AEs stopnia 3. w subpopulacji  $HR+\leq 1$  raportowane w grupie neratynibu występowały u  $\leq 4\%$  pacjentów.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) 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 oraz uczucie zmęczenia.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nerlynx. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, iż pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Natomiast w opublikowanym dokumencie oceniającym AR EMA 2018 wskazano, iż ogólna relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla produktu leczniczego Nerlynx jest negatywna.

Oszacowane przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) jest raczej niewielkie w wartościach bezwzględnych, ale można je uznać za reprezentujące klinicznie istotną korzyść. Jednak szacunki te wiążą się ze znaczną niepewnością: oparte są na dowodach z jednego badania, w ramach którego nie wykazano przekonujących statystycznie różnic oraz dodatkowo zidentyfikowano w nim ograniczenia metodologiczne. W związku z tym wg EMA skuteczność nie została wykazana.

Neratynib powoduje znaczną toksyczność żołądkowo-jelitową, szczególnie biegunkę, która może być ciężka, prowadzi do częstego przerywania leczenia i może wpływać na jakość życia. Obecnie nie jest jasne, w jakim stopniu te skutki można złagodzić za pomocą profilaktyki przeciwbiegunkowej. W przypadku braku ustalonej skuteczności, toksyczność nie może zostać uznana za dopuszczalną.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii neratynibem wynosi: ██████████ PLN brutto.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (pacjenci z rakiem złośliwym sutka, HER2+, u których uprzednio zastosowano terapię trastuzumabem), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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.

### Podsumowanie

Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Nerlynx, jest słabość dowodów naukowych świadczących o skuteczności tej terapii u pacjentów znajdujących się w sytuacji klinicznej opisanej we wniosku.

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.167.2020 „Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50)”, data ukończenia: 30 grudnia 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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