

Opinia nr 1/2021

z dnia 4 stycznia 2021 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50), 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 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne ExteNET, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania neratynibu (NER) z placebo (PLC), w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+, po wcześniejszej terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab. Populacja objęta tym badaniem była szersza w stosunku do populacji docelowej opisanej we wniosku. Zgodnie z aktualnymi wynikami stosowanie wnioskowanej interwencji nie wpływa istotnie statystycznie na wydłużenie przeżycia całkowitego. Wykazano natomiast, że stosowanie NER w porównaniu z PLC wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS – ang. *invasive-disease free survival*). Był to pierwszorzędowy punkt końcowy, 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.

Ponadto, należy mieć na uwadze szereg ograniczeń, z jakimi wiązało się przedstawione badanie, między innymi nie stosowano w nim rutynowo profilaktyki przeciwbiegunkowej, co jest niezgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Nerlynx. Także w opinii The National Institute

for Health and Care Excellence (NICE), uznano, że u niektórych chorych toksyczność biegunki jest wysoka, ale można ją leczyć za pomocą profilaktyki. Należy podkreślić, że w badaniu ExteNET około 40% pacjentek nie ukończyło planowanego 12-miesięcznego okresu leczenia, a średni czas stosowania neratynibu wyniósł 8,1 miesiąca. Dodatkowo w związku z dużą liczbą poprawek do protokołu badania ExteNET w ciągu pięcioletniego okresu próbnego, w opinii Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) uznano, że badanie obarczone było wysokim ryzykiem błędu systematycznego, w szczególności ze względu na utratę pacjentów z okresu obserwacji, która mogła mieć także wpływ na częstotliwość zdarzeń w każdej grupie.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (wnioskowana terapia ma charakter uzupełniający, wnioskowana populacja znajduje się w stanie remisji) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej ze środków publicznych nie jest uzasadnione.

Powyższe wnioskowanie jest zbieżne z Rekomendacją nr 61/2020, która negatywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) w programie lekowym: „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) tabletki powlekane, 40 mg, opakowanie á 180 tabletek, we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci z rakiem piersi lewej, T2N1M0, z 90% obecnością receptorów estrogenowych (ER), 5% obecnością receptorów progesteronowych (PgR), obecnością białka HER2 na poziomie 3+, obecnością antygenu Ki-67 na poziomie 50% i w dobrym stanie ogólnym (WHO 0), u których:

- przeprowadzono mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową lewostronną oraz profilaktyczną mastektomię piersi prawej;
- zastosowano chemioterapię przedoperacyjną: 4 kursy adriamycyna (ADR) + cyklofosfamid (CTX), 4 kursy docetaxelem;
- zastosowano leczenie pooperacyjne: immunoterapię trastuzumabem, a następnie hormonoterapię (tamoxifen + goserelina).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak piersi (nowotwór złośliwy piersi (sutka) ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Według danych KRN w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) kobiet oraz 149 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (standaryzacja na świat) kobiet na raka piersi w 2016 roku wyniósł 54,04/100 000 i był wyższy od oszacowanego w 2014 r. W 2016 r. odnotowano 6 493 zgonów kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonu wśród kobiet (14,5% wszystkich zgonów wśród kobiet, standaryzowany współczynnik umieralności 14,9/100 000 – zbliżony od odnotowanego w 2014 roku).

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu.

Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%.

Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma komparatora, rozumianego jako aktywne leczenie.

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.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z przedstawionym powyżej.

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy ExteNET, z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania neratynibu z placebo, w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+, po wcześniejszej terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab. Do badania włączono 2 840 osób, w tym 1 420 włączonych do grupy neratynibu oraz 1 420 włączonych do grupy placebo. Zaplanowane leczenie ukończyło 860 (61,1%) pacjentek w grupie neratynibu oraz 1 167 (82,9%) w grupie placebo. Populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło 1 408 chorych w każdej grupie. Okres obserwacji wyniósł początkowo 2 lata i został wydłużony do 5 lat.

W ramach powyższego badania klinicznego analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – ang. *invasive-diseasefree survival* (IDFS);
- przeżycie całkowite – ang. *overall survival* (OS);
- przeżycie wolne od choroby z uwzględnieniem raka przewodowego piersi in situ – ang. *disease-free survival - ductal carcinoma in situ* (DFS-DCIS);
- czas do odległego nawrotu raka piersi - ang. *time to distant recurrence* (TDR);
- przeżycie wolne od odległej choroby – ang. *distant disease free survival* (DDFS);
- jakość życia związana ze zdrowiem – ang. *health-related quality of life* (HRQoL). Ocena jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D (ang. Euro Quality of Life 5-Dimensions) oraz FACT-B (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) na początku badania oraz w miesiącach: 1, 3, 6, 9 i 12. Zmiany w HRQoL były uznawane za istotne klinicznie, jeśli przekraczały wcześniej określone istotne różnice (IDs, ang. *important differences*). W badaniu ExteNET zmiany wyników HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej były uznawane za znaczące klinicznie, jeśli były większe

niż najniższa wartość oszacowana dla IDs: FACT-B ogółem: 7-8 pkt; FACT-G i TOI: 5-6 pkt; FACT-B podskale: 2-3 pkt; EQ-5D-health index: 0,09-0,10 jednostek; EQ-health state: 7-10 jednostek.

- nawrót w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) – ang. *central nervous system recurrence* (CNSR).

Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej, zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT – ang. *Intention To Treat*) oraz dla podgrup zbliżonych do wnioskowanej populacji.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania ExteNET stosowanie NER w porównaniu z PLC wiązało się ze statystycznie istotnym (jeśli nie wskazano inaczej przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, który zazwyczaj wynosił 5 lat):

- wydłużeniem IDFS:
 - dla populacji ITT HR wynosiło 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92) – liczba zdarzeń dla 5 letniego okresu obserwacji wynosiła odpowiednio 8,2% vs 11,5%;
 - u pacjentów HR+, u których zastosowano neratynib w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem HR wynosiło 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82) – odsetek 5-letnich IDFS wynosił 90,8% vs 85,7%;
 - u pacjentów z nowotworem HR+, HR wynosiło 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83) – liczba zdarzeń dla 5 letniego okresu obserwacji wynosiła odpowiednio 7,2% vs 12,3%;
 - u pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania guza – T2 HR wynosiło 0,63 (95% CI: 0,43; 0,92) – liczba zdarzeń dla 5 letniego okresu obserwacji wynosiła odpowiednio 7,7% vs 12,4%;
- wydłużeniem DFS-DCIS:
 - dla populacji ITT HR wynosiło 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89) – odsetek 5 letnich DFS-DCIS wynosił 89,7% vs 86,6%;
 - u pacjentów z nowotworem HR+, HR wynosiło 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79) – nie podano odsetka 5-letnich DFS-DCIS, natomiast różnica w odsetku chorych uzyskujących 5-letnie DFS-DCIS wynosiła 5,1%;
- wydłużeniem TDR:
 - u pacjentów HR+, u których zastosowano neratynib w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem, HR wynosiło 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85) – nie podano odsetka 5-letnich TDR;
 - u pacjentów z nowotworem HR+, HR wynosiło 0,61 (95% CI: 0,42; 0,86) – nie podano odsetka 5-letnich TDR, natomiast różnica w odsetku chorych uzyskujących 5-letnie TDR wynosiła 3,8%;
- wydłużeniem DDFS:
 - u pacjentów z nowotworem HR+ HR wynosiło 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85) nie podano odsetka 5-letnich DDFS, natomiast różnica w odsetku chorych uzyskujących 5-letnie DDFS wynosiła 4,0%.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy NER, a PLC w zakresie:

- przeżycia całkowitego – estymowane 8-letnie przeżycie całkowite wynosiło 91,5% vs 89,4%;

- IDFS:
 - u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych – 1-3 zajętych węzłów
- TDR – w populacji ITT;
- DDFS – w populacji ITT.

W populacji ITT zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie jakości życia wśród pacjentek leczonych neratynibem w porównaniu z placebo w ciągu pierwszego miesiąca badania. Istotnie statystycznie średnia różnica w punktacji w skali FACT-B specyficznej dla raka piersi wynosiła -2,9 pkt., a w skali EQ-5D (wskaźnik): - 0,02. W dalszym okresie leczenia ocena jakości życia wracała do poziomu wyjściowego. W zakresie podskali FACT-B odnotowano nieznaczną poprawę w grupie leczonej neratynibem w porównaniu z placebo w miesiącach 3-9, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Autorzy podkreślili, że okresowe, odwracalne pogorszenie jakości życia w pierwszym miesiącu leczenia może wynikać z częstego występowania biegunek.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania ExteNET stosowanie NER w porównaniu z PLC wiązało się ze statystycznie istotnym (dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata):

- w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - dwudziestodwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki – RR=22,00 (95% CI: 2,97; 162,99), a NNH=68 (95% CI: 47; 121);
 - dwunastokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia wymiotów – RR=12,00 (95% CI: 1,56; 92,16), a NNH=128 (95% CI: 79; 356);
 - dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia odwodnienia – RR=9,00 (95% CI: 1,14; 70,94), a NNH=176 (95% CI: 100; 774);
- w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:
 - ponad pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia ogółem – RR=5,17 (95% CI: 4,06; 6,58), a NNH=5 (95% CI: 5; 6);
 - siedemdziesięciodwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki – RR=79,00 (95% CI: 25,36; 246,11), a NNH=7 (95% CI: 6; 7);
- w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych:
 - niższym o 47% ryzykiem wydłużenia odstępu QT – RR=0,53 (95% CI: 0,38; 0,74), a NNT=32 (95% CI: 22; 67).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy NER, a PLC w zakresie:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu: zgony ogółem, nieustalona przyczyna zgonu, pierwotny guz mózgu, ostra białaczka szpikowa, krwotok mózgowy, zawał mięśnia sercowego, rak żołądka (dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata);
- pozostałe zdarzenia niepożądane: zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (≥ 2 stopnia), śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, dodatkowy nowotwór (złośliwy, łagodny, nieokreślony) (dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata);
- spontaniczne zdarzenia niepożądane: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (dla okresu obserwacji wynoszącego 5 lat).

Większość zdarzeń niepożądanych w stopniu 1-2 występowała częściej w grupie NER w porównaniu do grupy PLC. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie NER jak i PLC należały:

biegunka, nudności oraz zmęczenie. Podobnie, większość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia częściej odnotowywano w grupie pacjentów leczonych neratynibem w porównaniu do placebo. Jedynie w przypadku bólów stawów częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była niższa w grupie NER w porównaniu do PLC, ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie. Biegunka była najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia (39,9%) w grupie neratynibu oraz w grupie placebo. Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u $< 4\%$ pacjentek w grupie neratynibu oraz $< 1\%$ pacjentek w grupie placebo.

W dodatkowej, poszerzonej analizie bezpieczeństwa, zdarzenie niepożądane w postaci uporczywej biegunki (publikacja Mortimer 2019) odnotowano istotnie częściej wśród pacjentów leczonych neratynibem 68/1408 (4,8%) w porównaniu do grupy placebo 15/1408 (1,1%), RR = 4,53 (95% CI: 2,60; 7,89). Ponadto, odnotowano istotnie statystycznie częstszą konieczność hospitalizacji, przerwania leczenia, przerwania badania, redukcji dawkowania i wstrzymania dawki leku w związku z biegunką wśród pacjentów otrzymujących neratynib w porównaniu z chorymi leczonymi placebo.

W subpopulacji HR ≤ 1 (n=1 319: NER: n=662, PLC: n=657) najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE – ang. *Treatment Emergent Adverse Events*) 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%. Mediana skumulowanego czasu trwania biegunki 3. stopnia, zdefiniowana jako suma czasu trwania wszystkich epizodów 3. stopnia, wyniosła 5 dni w przypadku neratynibu w porównaniu z 1 dniem w przypadku placebo.

Inne zdarzenia niepożądane stopnia 3. w subpopulacji HR ≤ 1 raportowane w grupie neratynibu występowały u $\leq 4\%$ pacjentów. TEAE stopnia 4. lub wyższego wystąpiły u 8 pacjentów (1%) w grupie NER: neutropenia (n=1), podwyższone stężenie aminotransferazy (n=1), anemia (n=1), rak odbytu (n=1), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i hipokaliemia (n=1), zwiększone stężenie kreatyniny (n=1), odwodnienie (n=1), gęślak (n=1), natomiast w grupie PLC wystąpiły u 2 pacjentów ($< 1\%$): zawroty głowy (n=1), wstrząs septyczny (n=1). Odnotowano jeden śmiertelny (stopień 5.) TEAE podczas stosowania neratynibu (ostra białaczka szpikowa).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

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.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej;

- pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ExteNET 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.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość brutto 3 miesięcy terapii neratynibem (3 opakowania po 180 tabletek á 40 mg) na poziomie ██████████. Dawkowanie wg wniosku obejmuje 240 mg na dobę (tj. 6 tabletek na dobę). Wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego 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. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach oceny konkurencyjności cenowej.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 (Polska);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 (Europa);
- StGallen 2019.

Zgodnie ze wszystkimi odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, 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).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3724.2020.1.AB) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50), 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), Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 4 stycznia 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1) oraz raportu nr OT.422.167.2020 Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych