

Opinia nr 18/2021

z dnia 10 marca 2021 r.

**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego
z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsianej (ICD-10: C18)
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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsianej (ICD-10: C18)

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsianej (ICD-10: C18).

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o badanie MyPathway (publikacje Meric-Bernstam 2019, Hainsworth 2018), w którym oceniano skuteczność leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem uprzednio leczonych pacjentów z rakiem jelita grubego. W subpopulacji chorych z amplifikacją HER2 (ERBB2) uzyskano medianę przeżycia całkowitego na poziomie 11,5 miesiąca oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w zakresie 32%-38%. Ponadto uzyskane w badaniu wyniki były korzystniejsze w podgrupie ww. chorych bez mutacji KRAS (ORR: 40%, OS: 14 miesięcy).

W ocenie uwzględniono również, że w procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie zaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie należy zauważyć, że ocena dotyczy szczególnej sytuacji klinicznej tj. pacjenta z nowotworem złośliwym jelita grubego w stadium choroby rozsianej po licznych próbach leczenia (w tym chirurgiczne usuwanie guzów i wiele serii chemioterapii).

W procesie opiniowania wzięto także pod uwagę, że według wytycznych klinicznych NCCN 2021 skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem (lub trastuzumabem emtanzyny) jest wymieniane niezależnie od linii leczenia u chorych z rakiem jelita grubego i amplifikacją ERBB2 (poziom dowodów 2A). Zgodnie z informacją ze zlecenia chory uzyskał już zgodę

na finansowanie leczenia trastuzumabem, dla uzyskania odpowiedzi na leczenie istotne jest zastosowanie terapii skojarzonej.

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, fiolka á 420 mg we wskazaniu: rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozlanej (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%).

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) wynosiła w 2010 roku 9100, z czego u mężczyzn prawie 4 800 i ponad 4 300 u kobiet. Od 1990 roku nastąpił prawie 2-krotny wzrost liczby zachorowań u obu płci. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 60% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65 roku życia). Ryzyko zachorowania raka okrężnicy wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z nowotworami złośliwymi okrężnicy wynosi w Polsce ok. 48,2% u mężczyzn i ok. 48,8% u kobiet.

Zmieniona sygnalizacja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) spowodowana amplifikacją genomu ERBB2 lub mutacjami jest onkogenna i została zaobserwowana w wielu typach raka. Amplifikację dzikiego typu (niezmutowanego) ERBB2 obserwuje się w 15% do 20% raków sutka i podobnym odsetku gruczolakoraków żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, natomiast w przerzutowym raku jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) amplifikacja ERBB2 występuje w 5% przypadków RAS typu dzikiego.

Badania amplifikacji ERBB2 i mutacji sekwencji w raku jelita grubego sugerują, że HER2 jest celem terapii w tej chorobie – amplifikacja ERBB2 została uznana za cenny cel terapeutyczny w przypadku kombinacji leków skierowanych na HER2.

Status receptora HER2 jest jednym z czynników prognostycznych i predykcyjnych przebiegu choroby nowotworowej. Jego nadekspresja jest uznanym, choć drugorzędnym markerem złego rokowania.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne oraz informacje dołączone do zlecenia, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Perjeta, zawiera substancją czynną pertuzumab, który jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, nacelowanym na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4.

Lek Perjeta stosuje się u dorosłych w następujących sytuacjach:

- leczenie raka piersi z przerzutami (rak, który rozprzestrzenił się do innych części organizmu), który nie był wcześniej leczony chemioterapią ani lekami skierowanymi przeciw HER2, lub miejscowego nawrotu raka piersi po leczeniu i braku możliwości usunięcia go chirurgicznie. W tych przypadkach lek Perjeta stosuje się z trastuzumabem i docetakselem (inne leki przeciwnowotworowe);
- leczenie raka piersi (HER2+) miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, przed wykonaniem u pacjenta zabiegu chirurgicznego;
- leczenie raka piersi (HER2+) we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, po wykonaniu u pacjenta zabiegu chirurgicznego.

W związku z powyższym analizowane wskazanie tj. rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsiaanej nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku Perjeta.

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

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z amplifikacją ERBB2¹ w stadium choroby rozsiaanej.

Do analizy klinicznej włączono wieloośrodkowe badanie MyPathway oceniające wpływ terapii celowanych u pacjentów z zaawansowanymi, opornymi na leczenie guzami litymi (guzy płuc, piersi, okrężnicy i inne) z obecnością zmian molekularnych: w receptorze-2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2), receptorze ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), homolog B1 onkogenu wirusowego mięsaka mysiego V-raf (BRAF) lub inhibitorach szlaku Hedgehog. Celem badania była ocena skuteczności leczenia ukierunkowanego na zmiany molekularne w HER2, BRAF, szlaku Hedgehog lub EGFR w niezarejestrowanych wskazaniach w oparciu o profil molekularny guza.

W publikacjach Meric-Bernstam 2019 i Hainsworth 2018 przedstawiono wyniki dla subpopulacji z amplifikacją/nadekspresją HER2 w kohorcie chorych z rakiem jelita grubego leczonych terapią skojarzoną: pertuzumab + trastuzumab. W publikacji Meric-Bernstam 2019 dostępne były także wyniki dla subpopulacji chorych bez mutacji KRAS.

Analizowano m.in. następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),

¹ gen ERBB2 powszechnie określany jest jako HER2

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR).

Skuteczność kliniczna

MyPathway (Meric-Bernstam 2019)

Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem w analizowanej populacji chorych z rakiem jelita grubego z amplifikacją HER2 wiązało się z uzyskaniem:

- mediany przeżycia całkowitego (OS) na poziomie 11,5 miesiąca (14,0 miesięcy subpopulacji bez mutacji KRAS);
- mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) na poziomie 2,9 miesiąca (5,3 miesiąca w subpopulacji bez mutacji KRAS);
- odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) na poziomie 32% (40% w subpopulacji bez mutacji KRAS).

MyPathway (Hainsworth 2018)

Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem w analizowanej populacji chorych z rakiem jelita grubego z amplifikacją HER2 wiązało się z uzyskaniem:

- odsetka obiektywnych odpowiedzi na poziomie 38%:
 - u żadnego pacjenta nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie;
 - częściową odpowiedź stwierdzono u 38% pacjentów,
 - stabilną chorobę (trwającą powyżej 120 dni) stwierdzono u 11% pacjentów.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 11 miesięcy.

Bezpieczeństwo kliniczne

MyPathway (Meric-Bernstam 2019)

Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) związane z leczeniem zgłoszono u 93% pacjentów, poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, SAE) związane z leczeniem u 18%, a AEs związane z leczeniem w stopniu 3-4: u 37%.

U 5% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki z powodu AEs (jeden pacjent z niedokrwistością, dwóch z utratą masy ciała), jeden (2%) pacjent przerwał leczenie z powodu AEs (wzrost poziomu bilirubiny).

Najczęstszymi AEs (niezależnie od ciężkości): były biegunka (u 33% pacjentów), zmęczenie (32%) i nudności (30%). Najczęstszymi AEs 3-4. stopnia były: hipokaliemia (5%) i bóle brzucha (5%). AEs związane z leczeniem zgłoszono u 75% pacjentów. U dwóch (4%) z tych pacjentów wystąpiły SAE związane z leczeniem (jeden pacjent miał reakcję związaną z infuzją, a jeden miał dreszcze).

W trakcie badania zmarło 44% pacjentów, zgon nastąpił w wyniku progresji choroby u 22 (39%) pacjentów, a przyczyna była nieznana u trzech (5%) pacjentów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Perjeta do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, reakcja na wlew, zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone

łzawienie, 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, ból stawów, ból kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ograniczenia analizy

Wskazano na następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem we wnioskowanym wskazaniu;
- nie odnaleziono badań porównawczych dla pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem względem innych terapii lekowych we wnioskowanym wskazaniu;
- we włączonych badaniach nie analizowano danych o jakości życia pacjentów;
- niewielka liczebność populacji z rakiem jelita HER2+ w odnalezionych badaniach (N=40 w Hainsworth 2018, N=57 w Meric-Bernstam 2019).

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie zaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii pertuzumabem (3 ampułki á 420 mg) wynosi ██████████

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano, iż terapia ma trwać 3 miesiące (~90 dni). Dawkowanie wg wniosku wynosi: „1 ampułka 1 raz na 3 tygodnie” co pozwala łącznie na 63 dni leczenia. Wnioskowana ilość opakowań nie pokrywa zatem zapotrzebowania wynikającego z przedstawionego dawkowania i planowanego czasu terapii (brakuje 1 ampułki). Oszacowana wartość brutto 3 miesięcy terapii pertuzumabem w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu 4 ampułek leku, wynosi ██████████ zł.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2021 r.) produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Wyliczony na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ koszt brutto leczenia produktem Perjeta (pertuzumab) wynosi 34 700 zł (3 ampułki)/46 267 zł (4 ampułki).

Należy zauważyć, że powyższe obliczenia nie uwzględniają kosztów zastosowania transtuzumabu (wnioskowane leczenie skojarzone).

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

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem jelita grubego z amplifikacją genu ERBB2, u których terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem stanowiłaby IV linię leczenia,

nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 3 rekomendacje dotyczące postępowania w zaawansowanym raku jelita grubego:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016).

W wytycznych PTOK i ESMO nie odniesiono się do możliwości zastosowania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem u pacjentów z rakiem jelita grubego (w tym w postępowaniu po niepowodzeniu III linii leczenia).

Natomiast według zaleceń NCCN 2021 skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem (lub trastuzumabem emtanzyny) jest wymieniane niezależnie od linii leczenia u chorych z rakiem jelita grubego i amplifikacją ERBB2 (siła rekomendacji 2A).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.02.2021 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3853.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsianej (ICD-10: C18) 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 40/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsianej (ICD-10: C18) oraz raportu nr OT.412.9.2021 Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsianej (ICD-10: C18) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 3 marca 2021 r.