



## Rekomendacja nr 178/2013

z dnia 17 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu  
do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006,

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006,

oraz pod warunkiem obniżenia kosztu terapii substancji czynnej do uzyskania progu efektywności kosztowej oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego i wcześniej nie poddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu. Zastosowanie schematu leczenia z pertuzumabem wiąże się ze znamienym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego w analizie wstępnej, znamienym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz znamienym zwiększeniem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie.

Zastosowanie pertuzumabu w ocenianym wskazaniu jest także rekomendowane w międzynarodowych wytycznych towarzystw naukowych i organizacji związanych z ochroną zdrowia.



Prezes popiera stanowisko Rady Przejrzystości, iż warunkami finansowania terapii ze środków publicznych powinno być osiągnięcie efektywności kosztowej poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego oraz zbliżenie kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego o Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006 cenę zbytu netto w wysokości

### **Problem zdrowotny**

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury wynosi około 22%, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności około 47/100 tys.).

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe stanowią: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu), zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, wyciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne w brodawce wokół niej, wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy”), poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

W przypadku leczenia zaawansowanego raka piersi u chorych z nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 należy w pierwszej kolejności rozważyć kojarzenie chemioterapii lub hormonoterapii z leczeniem anty-HER2 (ale nie rekomenduje się hormonoterapii w I linii w przypadku raków niewykazującym ekspresji receptorów steroidowych).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane 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. W rezultacie tego hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozitolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Chociaż pertuzumab powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie go w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.

Wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Perjeta jest jego stosowanie w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.



### **Alternatywna technologia medyczna**

Komparatory dla ocenianej technologii stanowią w zależności od kategorii dostępności:

- a) Leki finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)" w wybranych rozpoznaniach:
  - Lapatynib (Tyverb)
  - Kapecytabina (Xeloda)

- Trastuzumab (Herceptin)
- b) Leki finansowane ze środków publicznych w ramach chemioterapii (lek dostępny bezpłatnie) we wskazaniu: Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X) w wybranych rozpoznaniach:
  - Docetaksel (Camitotic, Docetaxel–Ebewe, Docetaxel Hospira, Docetaxel Kabi, Docetaxel Teva, Docetaxel Accord)
  - Paklitaksel (Paclitaxel–Ebewe, Paclitaxel Hospira, Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Teva, Paclitaxel Accord, Sindaxel)
  - Kapecytabina (Xeloda)
  - Doksorubicyna (Adriblastina PFS, Adriblastina R.D, BIORUBINA, Caelyx, Doxorubicin - Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicinum Accord) oraz doksorubicyna lizosomalna niepegylowana (Myocet)
  - Epirubicyna (BIOEPICYNA, EPIRUBICIN KABI, Epimedac, Epirubicin - Ebewe, Epirubicin Accord, Episindan, Farmorubicin PFS)
  - Cyklofosfamid (Endoxan)
  - Fluorouracyl (5 Fluorouracil – Ebewe, Fluorouracil1000, Fluorouracil 500, Fluorouracil Accord)
- c) Leki dostępne w aptece na receptę
  - Cyklofosfamid (Endoxan) - lek wydawany bezpłatnie we wskazaniu: nowotwory złośliwe
  - Eksemestan (Etadron, Glandex, Symex) - lek dostępny bezpłatnie w we wskazaniu: Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii
  - Letrozol (Apo-Letro, Arogen, Aromek, Clarzole, Etruzil, Femara, Lametta, Letralan, Letromedac, Letrozole Accord, Letrozole Apotex, Letrozole Bluefish, Lortanda, Lostar, Symletrol) – lek dostępny bezpłatnie w we wskazaniu: Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii
  - Anastrozol (Anastralán, Anastrozol Bluefish, Anastrozol medac, Anastrozole Accord, Anastrozole Orion, Ansyn, Apo-Nastrol, Arimidex, Atrozol, Egistrozol, Mamostrol, Symanastrol, Zolastrol) – lek dostępny bezpłatnie w we wskazaniu: Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę skuteczności i bezpieczeństwa terapii [redacted] w drodze porównania bezpośredniego z terapią [redacted] i porównania pośredniego z terapią [redacted] przez wspólny komparator - [redacted]. W tym celu włączono do analizy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[Redacted text]

[Redacted text] vs [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Skuteczność praktyczna**

Skuteczność praktyczna nie była przedmiotem analizy.

**Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text]

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text]

[Redacted text]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena kosztów terapii [Redacted text]

[Redacted text]

Uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych na poziomie 3,5% oraz kosztów na poziomie 5,0%. Wzięto pod uwagę następujące kategorie kosztów bezpośrednich: koszty ocenianych interwencji, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty leczenia działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$ , koszty kolejnych linii leczenia. Koszty pośrednie oceniane z perspektywy społecznej uwzględniały koszt utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci.

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z aktualnie refundowanym komparatorem.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]



[REDACTED]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

[REDACTED]

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[REDACTED]

**Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje kliniczne (ESMO 2012 i NCCN 2013) dotyczące stosowania pertuzumabu w I linii leczenia nawrotowego lub uogólnionego rak piersi HER2 (+).

National Comprehensive Cancer Network zaleca terapię anty-HER2 (trastuzumab, lapatynib) w skojarzeniu z chemioterapią, hormonoterapią lub osobno dla wszystkich pacjentów HER2(+), chyba że istnieją przeciwwskazania do prowadzenia takiej terapii. NCCN wskazuje, że dodanie pertuzumabu do trastuzumabu w I linii terapii dało w jednym badaniu obiecujące wyniki w jednym z badań klinicznych.

European Society for Medical Oncology rekomenduje użycie w I linii leczenia schematów: trastuzumab + pertuzumab + docetaksel (klasa 1; preferowany) lub trastuzumab + pertuzumab + paklitaksel (klasa 2A; mniej preferowany). Zgodnie z rekomendacją inne opcje terapeutyczne stanowią: pertuzumab + trastuzumab + winorelbina/taksany (dla pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem, którzy w czasie terapii doświadczyli progresji choroby) oraz kapecytabina + lapatynib (dla pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem, którzy w czasie terapii doświadczyli progresji choroby). Nie rekomenduje się dodania do schematu chemioterapii trastuzumabu i lapatynibu.

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację finansową Scottish Medicines Consortium (SMC 2013), która nie rekomenduje pertuzumabu z powodu wysokiego kosztu za QALY oraz niepewności w oszacowaniu całkowitych kosztów terapii).

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 06.09.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-16088-81/KKU/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006 we wskazaniu [REDAKTOWANE], na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu zaawansowanego raka piersi.

### Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu zaawansowanego raka piersi
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-DS-4351-8/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta® (pertuzumab) we wskazaniu: zaawansowany rak piersi.