

Sumár hodnotení zahraničných HTA agentúr liečiva neratinib (Nerlynx) na predĺženú adjuvantnú liečbu pre pacientov so včasným HR+/HER2+ karcinómom prsníka

Návrh

Číslo žiadosti: 21299
ATC /SUKL: L01XE45 (L01EH02) / 9266C
OPS: L01

Odporúčania

Dátum poslednej aktualizácie: 13.07.2021
Autor: Daniel Kozák, M.Sc.
Kontroloval: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC
Účel dokumentu: podklad pre kategorizačnú komisiu

Zdravotný problém

Karcinóm prsníka (KP) je na Slovensku u žien najčastejším typom rakoviny,^a tvorí cez 23 % novodiagnostikovaných prípadov. [1] KP bol v roku 2020 podľa odhadov Národného onkologického registra diagnostikovaný u približne 3 600 žien. [2] Ročne ochoreniu na Slovensku podľahne okolo 1 000 pacientiek. [3] Najčastejšie sa KP objavuje u žien po menopauze, prevalencia je najnižšia vo veku do 30 rokov a najvyššia po 50. roku života. Medzi rizikové faktory patria genetické faktory, nezdravý životný štýl (nadváha, fajčenie, alkohol, nedostatok pohybu), či napríklad vek 1. pôrodu po 30. roku života. [4] Relatívna miera 5-ročného prežitia pacientiek je na Slovensku na úrovni 76 %. [5]

KP sa rozlišuje na viacero podtypov, ktoré ovplyvňujú spôsob a prognózu liečby. Podtypy sa označujú cez nádorové markery – HR a HER2. Pri HR pozitívnom KP (HR+), KP obsahuje vysoké množstvo hormónov estrogénu a/alebo progesterónu. KP je pri HR+ možné liečiť liekmi, ktoré znižujú prísun hormónov. HR+ sa vyskytuje u cca 70% pacientiek v nemetastatických štádiách KP. U 14% z nich sa histologicky potvrdí výskyt ďalšieho markeru – HER2. HER2 je ľudský epidermálny rastový faktor, ktorý podporuje rast rakovinových buniek a má tendenciu spôsobovať väčšiu agresivitu KP. Súbežný výskyt týchto markerov pri ochorení sa označuje ako HR+/HER2+ KP. [6]

Pri liečbe KP je veľkým rizikom relaps ochorenia, opätovné ochorenie je vo väčšine prípadov diagnostikované v nevyliciteľnom metastatickom štádiu. Aby sa znížilo riziko relapsu, po operácii KP sa odporúča rok užívať liečivo trastuzumab ako adjuvantnú liečbu. Do 10 rokov od ukončenia liečby pri HER2+ KP, sa však aj pri užívaní trastuzumabu ochorenie opakovane vyskytne u štvrtiny pacientiek. [6]

Opis technológie a komparátorov

Predpokladaný mechanizmus účinku [7]

- Neratinib je tzv. inhibítor tyrozínkinázy, viaže sa na proteín HER2 a blokuje jeho funkciu. HER2 proteín pomáha rakovinovým bunkám v raste a v delení. Jeho blokáciou má neratinib za cieľ pomáhať predchádzať relapsu KP.

EMA / FDA registrácia

- EMA zaregistrovala Nerlynx (neratinib) v 08/2018 na predĺženú adjuvantnú liečbu HR+/HER2+ pacientov po adjuvantnej liečbe trastuzumabom. Presné znenie indikácie: [8]
 - „Nerlynx je indikovaný na predĺženú adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s rakovinou prsníka v začiatočnom štádiu pozitívnu na hormonálne receptory s nadmernou expresiou/amplifikáciou HER2, ktorí ukončili adjuvantnú liečbu na báze trastuzumabu pred menej ako jedným rokom.“
- FDA zaregistrovala Nerlynx v 07/2017 pre predĺženú adjuvantnú liečbu pri HER2+ pacientoch, v 02/2020 bola indikácia rozšírená o liečbu HER2+ pacientov v pokročilom alebo metastatickom štádiu KP, ktorí absolvovali 2 a viac anti-HER2 terapií na metastatické ochorenie. Liečivo sa má v tomto prípade podávať v kombinácii s kapecitabínom. [9]

^a V štatistike nie sú zahrnuté nemelanómové zhubné nádory kože.

Požadovaná hradená indikácia na Slovensku [6]

- Totožná s EMA registráciou uvedenou vyššie.

Relevantný komparátor

- Liečivo neratinib na predĺženú adjuvantnú liečbu je prídavnou intervenciou do klinickej praxe a nenahrádza inú intervenciu. Držiteľ registrácie preto ako komparátora uvádza stav bez liečby (v klinickej štúdií placebo). [6] Tento komparátor akceptovali všetky zahrnuté HTA agentúry.

Navrhovaná úhrada VZP

- Držiteľ registrácie navrhuje úhradu vo výške 4 652 eur za balenie. Balenie obsahuje 180x40mg tablety. Štandardná dávka je 6 tabliet raz denne. Priemerné náklady VZP na liek na pacienta sú odhadnuté vo výške 33 500 eur (držiteľ registrácie modeluje priemernú dĺžku liečby 8,1 mesiaca a intenzitu dávky 87,65%). [6]
- Držiteľ registrácie predpokladá dopad zaradenia liečiva na rozpočet vo výške: [6]
 - 2,8 mil. eur (mesiace 1 - 12 od zaradenia)
 - 5,4 mil. eur (mesiace 13 - 24 od zaradenia)
 - 7,1 mil. eur (mesiace 25 - 36 od zaradenia)

Metóda

Cieľom tejto analýzy bolo zistiť závery zahraničných HTA agentúr (NICE, CADTH, IQWiG, HAS, SMC) ohľadom technológie neratinib na predĺženú adjuvantnú liečbu včasného HR+/HER2+ KP. Výsledky boli dohľadované ručne na stránkach relevantných agentúr a v registroch klinických štúdií. Dokument je určený ako podklad do diskusie pre kategorizačnú komisiu.

Výsledky (sumár odporúčaní zahraničných HTA agentúr)

Báza primárnych dôkazov použitých v hodnoteniach zahraničných HTA agentúr

Hodnotenia všetkých zahrnutých zahraničných HTA agentúr sú založené na priebežných výsledkoch klinickej štúdie ExteNET (NCT00878709), ktorá bola použitá na registráciu v EMA.

- ExteNET bola randomizovaná, dvojito-zaslepená, multicentrická klinická štúdia fázy 3. Štúdia skúmala účinnosť a bezpečnosť liečiva neratinib v predĺženej adjuvantnej liečbe u 2 840 dospelých pacientiek s včasným HER2+ KP, ktoré ukončili neoadjuvantnú / adjuvantnú liečbu trastuzumabom pred menej ako 2 rokmi. [10]
- Štúdia prebiehala od 04/2009 do 10/2019, celosvetovo v 40 štátoch. Pacientky dostávali neratinib 240 mg (1 320 žien) alebo placebo (1 320 žien) perorálne raz denne, maximálne po dobu 1 roka. Boli uskutočnené 3 analýzy dát – po 2 rokoch, po 5 rokoch a pre celkové prežívanie po 8 rokoch sledovania. [10]
- Primárnym ukazovateľom štúdie bolo prežívanie do invázneho ochorenia (iDFS) po dvoch rokoch od randomizácie. Sekundárne ukazovatele zahŕňali prežívanie bez vzdialeného ochorenia (DDFS); prežívanie bez ochorenia vrátane ductálneho karcinómu in situ (DFS-DCIS); dĺžka času do vzdialenej recidívy (TTDR); kumulatívny výskyt recidívy v centrálnom nervovom systéme (CNS); celkové prežívanie (OS) a bezpečnosť. [10]
- Pre EMA registráciu bola použitá sub-populácia pacientiek s HR+/HER2+ KP, ktoré ukončili liečbu trastuzumabom pred menej ako 1 rokom. [11] Analýza vybranej podskupiny nebola v protokole vopred definovaná. [12]
 - V rámci tejto podskupiny 670 pacientiek užívalo neratinib a 664 placebo.

Zhrnutie odporúčaní

- **Liečivo neratinib na predĺženú adjuvantnú liečbu včasného HR+/HER2+ KP odporúčajú 2 zo 4 zahrnutých agentúr (NICE, SMC), dve agentúry úhradu neodporúčajú (CADTH, HAS), IQWiG konštatoval, že existuje nízka kvalita dôkazu a malom klinickom prínose neratinib. Najnovšie odporúčania jednotlivých agentúr boli vydané v období 11/2019 – 08/2020.**
- NICE a SMC podmienili pozitívne odporúčanie poskytnutím verejnej zľavy z ceny.
- Odporúčanie NICE sa týka užšej indikácie.

Odporúčania HTA agentúr

NICE (aktualizácia k 11/2019) [11]

- **Odporúčané hradenie liečiva za podmienky verejnej zľavy z ceny**
- Na základe limitácií dizajnu klinickej štúdie sa pozitívne odporúčanie týka užšej indikácie:
 - Neratinib je odporúčaný iba v prípade, že pacienti nepodstúpili inú HER2 cieleňú adjuvantnú liečbu ako trastuzumabom (neužívali aj pertuzumab). Trastuzumab v kombinácii nebol súčasťou klinickej štúdie.
 - V prípade, že pacienti mali neoadjuvantnú chemoterapeutickú liečbu, liečba neratinib je odporúčaná, iba ak po ukončení neoadjuvantnej liečby pacientom ostalo reziduálne invazívne ochorenie. Pacientky s kompletnou odpoveďou po neoadjuvantnej chemoterapeutickej liečbe neboli súčasťou klinickej štúdie.
- Neratinib významne zlepšil v predmetnej subpopulácii pacientiek 5-ročné prežívanie bez invazívneho ochorenia (iDFS) v porovnaní s placebom (hazard ratio 0,58, v absolútnom čísle 90,8% neratinib vs. 85,7% placebo). Kvôli nezrelosti dát nebolo možné ohodnotiť, či pacientky užívajúci neratinib žijú dlhšie.
- V NICE prebehla interná debata v ktorej sa spomína, že klinická štúdia ExteNET nebola dizajnová s dostatočnou štatistickou silou, ktorá by umožnila detekciu efektov liečby v subpopuláciách. Napriek tomu držiteľ registrácie požiadal o registráciu lieku iba v subpopulácii pacientiek s HR+/HER2+ KP, ktoré ukončili adjuvantnú liečbu trastuzumabom pred menej ako 1 rokom. NICE nakoniec považoval použitie klinickej štúdie ExteNET za vhodné pre odhad klinického prínosu liečiva neratinib.

CADTH (aktualizácia k 12/2019) [12]

- **Odporúčané nehradenie liečiva v predmetnej indikácii**
- Prínos liečiva je vysoko neistý z dôvodu použitia analýzy kombinácie dvoch sub-populácií a nie pôvodne zamýšľanej skupiny pacientiek v klinickej štúdií ExteNET. Takáto analýza nebola protokolom vopred definovaná a je považovaná za exploračnú. Existuje oprávnená obava, že predložená analýza sub-populácií môže produkovať falošne pozitívny výsledok prínosu. Užívanie neratinib je spojené s výrazne väčším výskytom hnačiek, čo si vyžadovalo u významnej časti pacientiek úpravu dávok (26%) a ukončenie liečby (17%). Bezpečnostný profil liečiva je napriek tomu možné považovať za zvládnuteľný.
- Ďalšími hlavnými limitáciami štúdie sú nezrelé dáta o celkovom prežívaní pacientiek a priebežné doplnenia protokolu, ktoré pri 9. a 13. dodatku viedli k ukončeniu sledovania u 25% pacientiek z pôvodnej vzorky. Zmeny v protokole mohli ovplyvniť výsledky štúdie.
- CADTH nedokázal vyhodnotiť ekonomickú efektívnosť liečby kvôli výraznej neistote v dátach:
 - Až 98% prínosu tvorí extrapolácia dát za obdobie pozorované v klinickej štúdií.
 - Problematický dizajn štúdie.
 - Nezrelé dáta o celkovom prežívaní.

IQWiG (aktualizácia k 05/2020) [13, 14]

- Liečivo je v Nemecku hradené v súlade s registráciou v EMA.
- **Hodnotenie prínosu: nízka kvalita dôkazu o malom klinickom prínose^b neratinib v porovnaní s aktívnym sledovaním pacienta.^c** IQWiG hodnotil prínos na základe dát po 2 rokoch liečby (nie po 5 rokoch) z dôvodu väčšej spoľahlivosti dát (neskôr došlo k zmenám protokolu, ktoré výrazne ovplyvnili zloženie pacientiek v ramenách štúdie). Celkové riziko bias štúdie ExteNET IQWiG hodnotil ako nízke, pri jednotlivých oblastiach prínosu bolo riziko bias vysoké. Hodnotenie prínosu v konkrétnych oblastiach:
 - Celkové prežívanie: bez preukázaného prínosu.
 - Relevantné dáta pre hodnotenie neboli k dispozícii
 - Morbidita
 - Recidíva ochorenia: stredná kvalita dôkazu o klinickom prínose nejasej veľkosti (avšak aspoň v rozsahu malý).

^b Preklad pojmov využívaných pri IQWiG hodnoteniach:

Proof = vysoká kvalita dôkazu; Indication = stredná kvalita dôkazu; Hint = nízka kvalita dôkazu; Added benefit not proven = bez preukázaného prínosu; Major = veľký klinický prínos; Considerable = stredne veľký klinický prínos; Minor = malý klinický prínos; Non-quantifiable = klinický prínos nejasej veľkosti.

^c Klinická štúdia ExteNET zahŕňala iba ženy, nie je preto jasné, či by sa pozorovaný efekt vyskytol aj u mužov.

- Zdravotný stav (pomocou EQ-5D VAS): bez preukázaného prínosu.
- Kvalita života
 - Bez preukázaného prínosu.
- Nežiadúce účinky
 - Stredná kvalita dôkazu o horšom bezpečnostnom profile neratinib (v porovnaní s placebom) pri závažných nežiadúcich účinkoch, ujma hodnotená ako veľká (najmä z dôvodu väčšieho výskytu hnačky).

HAS (aktualizácia k 07/2020) [15]

- **Odporúčané nehradenie liečiva v predmetnej indikácii**
- Hodnotenie pridaného klinického prínosu do klinickej praxe (ASMR): **neaplikuje sa, pretože v hodnotení klinickej účinnosti (SMR) prínos liečiva bol označený ako nedostatočný**. Liečivo nemá podľa HAS miesto v klinickej praxi.
 - Predložené dáta sú exploračnou analýzou s nedostatočným kontrolovaním rizika falošnej pozitivity.
 - Dáta sú nevyhovujúce na preukázanie veľkosti prínosu s dostatočnou spoľahlivosťou.
 - Liečivo má značnú toxicitu, 50 % pacientiek v klinickej štúdií malo závažný nežiadúci účinok (grade 3 alebo 4) pri neratinib a 13% pri placebe.

SMC (aktualizácia k 08/2020) [16]

- **Odporúčané hradenie liečiva v predmetnej indikácii za podmienky neverejnej zľavy z ceny**
- V ekonomickej analýze bola ako hlavný nedostatok identifikovaná neistota modelovania dlhodobého prínosu neratinib podľa návrhu držiteľa registrácie. Neistota sa týkala projektovania poklesu efektu a spôsobu extrapolácie dát nad rámec obdobia pozorovaného v klinickej štúdií.

Diskusia

- Klinická štúdia ExteNET, z ktorej vychádza žiadosť má vážne metodické nedostatky. CADTH a HAS z dôvodu neistého prínosu odporučili neratinib nehradiť, NICE a SMC odporúčajú hradiť, avšak za podmienky neverejnej zľavy z ceny. Držiteľ registrácie nemá uzavretú zmluvu so zdravotnými poisťovňami.
- Pri neratinib sa u 50 % pacientiek vyskytli závažné nežiadúce účinky v porovnaní s 13 % pri placebe (označené ako grade 3 alebo grade 4; v štúdií najviac tvorili grade 3 hnačky).
- V čase publikovania hodnotení zahraničných HTA agentúr ešte neboli zverejnené výsledky celkového prežívania pacientiek v klinickej štúdií (po 8 rokoch sledovania). V 02/2021 boli publikované výsledky [10], z ktorých vyplýva, že v požadovanej indikácii nebol zistený štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní pacientiek medzi neratinib a placebom, prínos neratinib teda nebol spoľahlivo preukázaný.
 - V absolútnych číslach neratinib zlepšil OS v porovnaní s placebom po 8 rokoch sledovania o 2,1 % (hazard ratio = 0,79; interval spoľahlivosti hazard ratio = 0,55 – 1,13). Nejde o štatisticky významný rozdiel.
- Neratinib má EMA registráciu pre mužov aj ženy, IQWiG poukazuje na neistý efekt pri mužoch, keďže klinická štúdia zahŕňala iba ženy.
- Na škále ESMO-MCBS^d získal neratinib v 06/2019 hodnotenie A, [17] hodnotenie však nezahŕňa najnovšie dáta o celkovom prežívaní z 02/2021. Podľa ESMO metodiky by po aktualizácii neratinib hodnotenie A ani B nemal získať. [18]
- Podľa dát NCZI v roku 2020 nebol neratinib uhradený na výnimku ani v jednej zdravotnej poisťovni. [19]
- Neratinib je hradený v Českej Republike [20], v Maďarsku ani v Poľsku hradený nie je. [21, 22]
 - V ČR je zúžená indikácia, úhrada iba pre pacientov, ktorí majú postihnuté uzliny alebo majú reziduálne ochorenie po neoadjuvantnej liečbe. Pacienti tiež nesmú byť predliečený pertuzumabom v adjuvantnej liečbe (pre SR nerelevantné, v SR je pertuzumab kategorizovaný iba na metastatické štádium).

^d ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale používa škálu A-C pre kuratívne ochorenia, A je najlepšie skóre, pričom skóre A-B indikuje významný klinický prínos liečiva. <https://www.esmo.org/content/download/288505/5736229/1/ESMO-MCBS-Factsheet.pdf>

Zdroje:

- [1] NCZI; Národný onkologický register Slovenskej republiky; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa ECIS) 2018; 2019; <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/ecis?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:%22Z%22}>
- [2] NCZI; Národný onkologický register Slovenskej republiky; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI) 2020; Zhubný nádor prsníka (C50); 2021; <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:%22Z%22,%22rok-od%22:2020,%22rok-do%22:2024,%22diagnoza%22:%22Z%22}>
- [3] NCZI; Národný onkologický register Slovenskej republiky; Odhad úmrtnosti zapríčinennej zhubnými nádormi (podľa ECIS) 2018; 2019; <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/mortalita/odhad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:%22Z%22}>
- [4] Držiteľom registrácie predložený farmako-ekonomický rozbor k lieku Halaven; 31.7.2019; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/16994>
- [5] OECD; Health Care Quality Indicators - Cancer Care, obdobie 2010 - 2014; <https://stats.oecd.org/>
- [6] Držiteľom registrácie predložený farmako-ekonomický rozbor k lieku Nerlynx; ID žiadosti: 21299; 15.3.2021; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/21299>
- [7] EMA; Nerlynx; 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>
- [8] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku – Nerlynx; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_sk.pdf
- [9] FDA; Highlights of prescribing information – Nerlynx; 2020; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208051s005s006lbl.pdf
- [10] Chan, Arlene, et al. "Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial." *Clinical Breast Cancer* 21.1 (2021): 80-91. <https://www.clinical-breast-cancer.com/action/showPdf?pii=S1526-8209%2820%2930258-5>
- [11] NICE; Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab; 2019; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta612/chapter/1-Recommendations>
- [12] CADTH; Nerlynx for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer – Details; 2019; <https://www.cadth.ca/nerlynx-hormone-receptor-positive-breast-cancer-details>
- [13] IQWiG; [A20-40] Neratinib (breast cancer) - Addendum to Commission A19-98; 2020; <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-40.html>
- [14] IQWiG; [A19-98] Neratinib (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; 2020; <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-98.html>
- [15] HAS; NERLYNX; 2020; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191460/en/nerlynx
- [16] SMC; neratinib (Nerlynx); 2020; <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/neratinib-nerlynx-full-smc2251/>
- [17] ESMO; Neratinib; 2019; <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-134-1>
- [18] ESMO; ESMO - magnitude of clinical benefit scale v1.1 evaluation form 1; <https://www.esmo.org/content/download/117385/2059134/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-1.pdf>
- [19] NCZI liekový výkaz L02_Lieky_R_2020
- [20] SUKL; Nerlynx; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0223080&tab=info>
- [21] Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; Végleges PUPHA; Publikus gyógyszerterzs – lakossági tájékoztató; 2021; http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html
- [22] Ministerstwo Zdrowia; Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.; Załącznik do obwieszczenia; 2021; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r>