ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Perjeta

420 mg concentrate for solution for infusion x 1 vial

Pertuzumab

Терапевтично показание	В комбинация с трастузумаб и доцетаксел при възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал или локално рецидивирал неоперабилен рак на гърдата, които не са получавали предшестваща анти-HER2 терапия или химиотерапия за своето метастазирало заболяване; В комбинация с трастузумаб и химиотерапия при неоадювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен, локално авансирал, възпалителен карцином или рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив; В комбинация с трастузумаб и химиотерапия при адювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив.
Начало – край на процедурата	07.08.2019г. – 28.08.2020г.
Окончателно решение	Приема доклад, съдържащ извършена оценка на здравните технологии за лекарствения продукт с INN Pertuzumab

Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка на здравната технология за лекарствения продукт Perjeta

Здравен проблем

Ракът на млечната жлеза (ВС) е едно от най-често диагностицираните злокачествени заболявания. При жените това е втората по честота причина за смърт след карцинома на белия дроб. Заболяването може да се класифицира като карцином *in situ* или инвазивен карцином. Инвазивният ВС от своя страна се дели на инвазивен дуктален (около 75%) и инвазивен лобурален – около 10-15%.

Характеризирането на инвазивния карцином на млечната жлеза по отношение на хормоналния статус – експресия на ER и Pg рецептори, както и на експресията на рецептора на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) е ключово за избор на терапия. Приблизително 15%–20% от всички случаи на ВС са свързани със свръхпроизводство на HER2. Пациентките с HER2-позитивни тумори имат по-висока вероятност да развият далечни метастази, по-висока вероятност от рецидив спрямо HER2-негативните пациенти. Освен това HER2 експресията е свързана и с по-висок риск от мозъчно метастазиране.

Комбинацията от pertuzumab и trastuzumab подобрява антипролиферативната дейност на туморни клетки in vitro и in vivo. Освен това двата лекарствени продукта медиират антитяло-зависимата клетъчно-медиирана цитотоксичност (ADCC), която представлява унищожаването на таргетната клетка от ефекторна клетка на имунната система. И двете лекарства водят до преференциално ADCC, което унищожава HER2 свръхпроизвеждащите туморни клетки, а не клетки, които са HER2-негативни.
Perjeta в комбинация с Herceptin е показан за неоадювантно (при локално-авансирал стадий), адювантно (при ранен стадий с висок риск от рецидив) и при метастазирал карцином на млечната жлеза.

Епидемиологични данни

За България ракът на гърдата е най-честата причина за диагностициране на злокачествено заболяване сред жените, както и най-честа причина за смърт, като близо 25% от новодиагностицираните случаи на злокачествено заболяване е рак на гърдата за 2018 година. Близо 15%–20% от всички случаи на ВС са свързани със свръхпроизводство на HER2. В България новодиагностицираните случаи на HER2-позитивен ВС са около 600-800 за година.

Данни за ефикасност

Данните за ефикасност и безопасност са от шест международни, рандомизирани клинични изпитвания, които сравняват pertuzumab с досегашните стандарти при различните показания.

NeoSphere е фаза 2 рандомизирано, отворено, международно проучване, където се сравнява в неоадювантен аспект терапевтичният ефект на pertuzumab и/или trastuzumab при наличието/липсата на химиотерапия при пациентите с локално авансирал, възпалителен или ранен HER2-позитивен рак на млечната жлеза. Основната цел на проучването е да се сравни ефикасността (измерена чрез патологичен пълен отговор на млечната жлеза [bpCR]) на неоадювантните терапии trastuzumab + docetaxel, pertuzumab + trastuzumab + docetaxel, pertuzumab+docetaxel или pertuzumab + trastuzumab. Също така е поставено за цел и да се сравни pertuzumab + docetaxel с pertuzumab + trastuzumab + docetaxel при пациенти с T2–4d HER2-позитивен рак на млечната жлеза въз основа пълния патологичен отговор.
В NeoSphere bpCR при рамото pertuzumab + trastuzumab + docetaxel е значително по-висок (45,8%) в сравнение с trastuzumab + docetaxel (29%). Постигането на bpCR за рамото pertuzumab + docetaxel е 24%, което е сравнимо с рамото trastuzumab + docetaxel (29%). Двете антитела (pertuzumab + trastuzumab) имат сходен ефект при липсата на химиотерапия. Ефектът е значително по-голям, когато се предлагат в комбинация с docetaxel. Повечето пациенти, постигнали bpCR, са негативни относно лимфните възли при хирургическа намеса. Времето до клиничен отговор е сходно при различните рамена след клиничен преглед на гърдата. Най-много прогресирали преди операция пациенти се наблюдават в рамото pertuzumab + trastuzumab (7,5%).

Проучването Tryphaena включва същата популация пациенти, като тази в проучването NeoSphere, първични крайни точки на проучването са честотата на симптоматични сърдечни събития, оценени от изследователя (степен 3, 4 или 5 симптоматична дисфункция на лявата камера); клинично значим спад в ЛКФИ (дефиниран като поне 10 процентови точки спрямо изходното ниво и стойност <50% през периода на неоадювантно лечение. Вторичните крайни точки са за ефикасност и потвърждават резултатите от проучването NeoSphere.

APHINITY оценява безопасността и ефикасността на pertuzumab в комбинация с химиотерапия и trastuzumab като адювантна терапия при пациенти с операбилен HER2-позитивен BC. Проучването включва 4805 пациенти, които след радикално оперативно лечение се разделят в две рамена – първото получава адювантна химиотерспия (антрациклини и таксан) в комбинация с Trastuzumab+Pertuzumab, докато второто рамо

провежда същото цитостатично лечение спрямо Trazstuzumab+placebo. Първичната крайна цел на проучването е свободният интервал без болест. 90,8% от пациентите в рамото Trastuzumab+Pertuzumab+химиотерапия и 90,9% от пациентите в рамото Плацебо+Trastuzumab+химиотерапия са без прогресия. Медианата на продължителността на проучването за пациент е 45,3 месеца в рамото Trastuzumab+Pertuzumab+химиотерапия и 45,4 месеца в рамото Плацебо+Trastuzumab+химиотерапия.

Клинично проучване BERENICE оценява безопасността и ефикасността на trastuzumab с pertuzumab (с антрациклинова химиотерапия) като (нео)адювантна терапия при пациенти позитивни за HER2 с локално авансирал, възпалителен или в ранен стадий рак на млечната жлеза. Първичната крайна цел на проучването е оценка на сърдечната безопасност при провеждане на неодаювантно лечение при болни с HER позитивен карцином на млечната жлеза. Вторична крайна точка е честотата на общ патологичен пълен отговор е между 60,7% и 61,8% и е по-висока при отрицателен хормонален рецептор (HR) спрямо HR-положително заболяване.

Клинично проучване BO17929 оценява ефикасността и профила на безопасност на комбинацията pertuzumab и trastuzumab при пациенти с HER2- позитивен mBC с прогресия при предходно лечение с trastuzumab. Първичните крайни точки на това проучване са обективен отговор и клинична полза. Резултатите показват, че комбинацията от pertuzumab и trastuzumab има значителна активност при пациенти с HER2-позитивен метастазирал BC, които са прогресирали по време на предходна терапия с trastuzumab.

CLEOPATRA е фаза III, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на pertuzumab + trastuzumab + docetaxel спрямо плацебо + trastuzumab + docetaxel като първа линия лечение за HER2- позитивен mBC. За пациенти, които преди това са приемали trastuzumab, средното време от завършване на trastuzumab до диагностициране на метастази е било 17,0 месеца в контролното рамо и 19,6 месеца в рамото на pertuzumab. Резултатът за общата преживяемост демонстрира статистически значима полза за преживяемостта при пациентите на терапия с pertuzumab.

Анализ на данните, докладвани от пациенти

В APHINITY резултатите, докладвани от пациентите, са оценени чрез въпросниците EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 и EQ-5D. Качеството на живот на пациентите намалява по време на химиотерапията (седмица 13) в и двете рамена на проучването (Ptz+T+Химио и Пла+T+Химио). След това резултатите се подобряват и достигат изходното ниво по време на лечението с прицеленото към HER2 лечение. При общото здравно състояние и други симптомни скорове също се наблюдава в двете рамена клинично влошаване по време на

химиотерапия. Въпреки това пациентите са способни да извършват ежедневни дейности по време на лечението.

Клиничното изпитване CLEOPATRA показва, че добавянето на pertuzumab към стандартна грижа няма отрицателно влияние върху качеството на живот на пациентите.
Комбинацията от pertuzumab с trastuzumab и docetaxel при пациенти с HER2-позитивен mBC предлага както клинична, така и полза по отношение на качеството на живот.

Данни за безопасност

Безопасността на pertuzumab е оценявана при повече от 6 000 пациенти в основните клинични изпитвания, които показват, че безопасността на pertuzumab като цяло е съпоставима във всички проучвания, въпреки че честотата и най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) варират в зависимост от това дали pertuzumab се прилага като монотерапия или в комбинация с антинеопластични средства.
Най-честите НЛР (≥30%) са диария, алопеция, гадене, умора, леки или умерени реакции на свръхчувствителност, неутропения и повръщане. Най-честите НЛР степен 3-4 според NCI-CTCAE (≥10%) са неутропения и фебрилна неутропения.
Нежелан ефект при анти HER 2 терапията, който е от специален интерес е обратимата кардиотоксичност. В някои от проучванията се съобщава за повишаване на честотата на левокамерна дисфункция (ЛКД) при пациенти на терапия с pertuzumab.

Данни за сравнителни алтернативи

В настоящия анализ като алтернатива за сравнение е избран trastuzumab и химиотерапевтичните режими, включени в комбинация с pertuzumab и trastuzumab. Оценяват се здравните ползи от добавянето на pertuzumab към trastuzumab и химиотерапия.

Perjeta (pertuzumab) е прицелна терапия към HER2. В комбинация с trastuzumab се наблюдава увеличаване на клиничната ефикасност, като двете антитела работят заедно, без компетитивно взаимодействие, за да постигнат по-значителен клиничен ефект.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Представени са оценки на здравната технология Perjeta, извършена от NICE, Великобритания; HAS, Франция; G-BA, Германия; TLV, Швеция; SMC, Шотландия и AOTMIT, Полша. В становището на NICE е посочено, че Pertuzumab в комбинация с trastuzumab и chemotherapy се препоръчва след споразумение за споделяне на риска.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономическият анализ разход-полезност за оценка на стойностната ефективност на pertuzumab в сравнение с лекарствени алтернативи при неоадювантно/адювантно лечение на HER2-положителен ранен стадий на рак на гърдата и при HER2-положителен метастазирал рак на гърдата. Като сравнителна алтернатива са избрани различни терапии в зависимост от оценяваните терапевтични индикации на pertuzumab. Измерителят на резултата е година живот, съобразен с качеството (QALY) и спечелени години живот (life-year gained, LYG). Входящите данни за качество на живот са на база оценка, извършена чрез EQ-5D. Перспективата е на заплащащата институция НЗОК, времевият хоризонт е доживотен – 50 години за неоадювантно лечение, 52 години – за адювантно лечение и 25 години – за метастазирал карцином. Дисконтирани са разходите и резултатите с 3.5% годишно. Приложени са Марковски модели със 6 здравни състояния за приложението на pertuzumab като неоадювантно и съответно като адювантно лечение на HER2-положителен рак на гърдата и модел от типа „площ под кривата“ (AUC модел), включващ три взаимно изключващи се здравни състояния.

- Perjeta в терапевтичния алгоритъм с trastuzumab и docetaxel **е стойностно ефективна алтернатива при неоадювантно лечение** спрямо режим с trastuzumab и docetaxel;
- Perjeta в комбинация с trastuzumab и химиотерапия **не е стойностно ефективна алтернатива при адювантно лечение** спрямо режим с trastuzumab и химиотерапия;
- Perjeta с режим на trastuzumab и docetaxel **не е стойностно ефективна алтернатива при метастатичен или рецидивирал карцином на гърдата**.

Проведени са пробабилистичен и еднопосочен анализ на чувствителността за всяка индикация, които потвърждават резултатите от анализа разход-полезност.

Разходи за оценяваната здравна технология

Включени са разходи за лекарствена терапия с pertuzumab и алтернативите за всяка от трите индикации неоадювантно лечение, адювантно лечение и метастазирал карцином на гърдата, разходи за медицински услуги и за контрол на НЛР.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата публична институция НЗОК за времеви хоризонт от 5 години.

Таргетната популация включва пациенти с HER2+ рак на гърдата в ранен стадий – на адювантно или неоадювантно лечение с висок риск от рецидив и пациенти с HER2-положителен метастазирал или локално рецидивирал неоперабилен рак на гърдата.

Очаква се броят пациенти с ВС на адювантно, неоадювантно лечение или с метастизирал рак на гърдата и алтернативите за следващия 5 годишен период от време да остане сравнително постоянен. Реимбурсирането на здравната технология от НЗОК ще доведе до увеличаване на разходите във всички разгледани случаи, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Приложен е еднопосочен анализ на чувствителността чрез Торнадо диаграма. Най-голямо влияние върху резултатите оказва промяната на цената на терапията с Perjeta и броя на пациентите.

Заключение

На базата на данните от посочените проучвания се доказва увеличената клиничната ефикасност на комбинацията Herceptin и Pertuzumab, като двете антитела работят заедно, без компетитивно взаимодействие, за да постигнат по-значителен клиничен ефект. Най-голяма полза се отчита при неоадювантната терапия, като по отношение на адювантното приложение на двойна анти-HER2 блокада ползата е при високорискови пациенти. Лечението не е свързвано с влошено качество на живот сред пациентите, профилът на безопасност и поносимост на Pertuzumab е предсказуем, може да бъде рано овладян, което е свързано с рядкото наблюдаване на нежелани лекарствени реакции от степен 3 и повече. Очаква се приложението на лекарствения продукт Perjeta да генерира разходи за заплащащата институция, които да нарастват всяка следваща година в рамките на 5-годишния времеви хоризонт на АБВ.