



Opinia Rady Przejrzystości

nr 193/2025 z dnia 20 października 2025 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne trastuzumab i pertuzumab (terapia skojarzona) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne trastuzumab i pertuzumab (terapia skojarzona), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem dróg żółciowych, z nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka lub amplifikacją genu HER2, po udokumentowanej nieskuteczności, zastosowanej w zaawansowanym stadium, chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 lub kolejne linie leczenia).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne trastuzumab i pertuzumab w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym. Rada Przejrzystości dotychczas nie wydawała opinii w zakresie problematyki ujętej w ww. zleceniu.

Rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma, CCA) – najczęściej gruczolakorak (95%) - wywodzi się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. CCA stanowi ok. 3% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Większość chorych w chwili rozpoznania CCA nie kwalifikuje się do resekcji; odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5–10%. Pojawienie się żółtaczki i świądu świadczy zwykle o znacznym zaawansowaniu raka; u większości chorych na tym etapie jest już nieresekcyjny, a czas przeżycia nie przekracza 12 miesięcy od chwili rozpoznania.

Dowody naukowe

Oceniane wskazanie obejmuje drugą linię leczenia systemowego zaawansowanego CCA po zastosowaniu cisplatyny i gemcytabiny (w ramach

katalogu chemioterapii) lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (w programie lekowym B.5) jako zalecanych standardowych terapii pierwszej linii. W tej grupie pacjentów wytyczne towarzystw naukowych zalecają jako preferowany schemat chemioterapii FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl, oksaliplatyna); zastosowanie mają też inne schematy, tj. FOLFIRI (kwas folinowy, fluorouracyl, irynotekan), irynotekan liposomalny + fluorouracyl + leukoworyna, regorafenib (Krzakowski 2025, ESMO 2023 i 2024, EASL 2025, NCCN 2025 oraz Wang 2024). Wytyczne wskazują, że terapia jest dobierana na podstawie indywidualnych cech pacjenta, jak i nowotworu (diagnostyka molekularna w kierunku terapii celowanych).

Oceniana technologia została bezpośrednio wymieniona w trzech dokumentach: polskich „Wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych” (Krzakowski 2025), amerykańskich NCCN 2025 oraz chińskich Wang 2024.

Odnaleziono jedno otwarte, fazy IIa, badanie koszykowe MyPathway, oceniające skuteczność uznanych terapii celowanych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi, u których stwierdzono potencjalnie możliwe do leczenia zmiany genetyczne lub molekularne (HER2, BRAF, EGFR, ścieżki Hedgehog). W publikacji Javle 2021 przedstawiono wyniki dla kohorty pacjentów z HER2+ CCA (n=39). Wszystkim 39 pacjentom podawano pertuzumab z trastuzumabem przez średnio 3,5 miesiąca (IQR: 0,7–7,6), średnio sześć cykli leczenia (IQR: 2–12). W zakresie punktów końcowych w ocenie skuteczności wykazano: obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) 23% (95%CI: 11-39), przy medianie przeżycia bez progresji choroby (PFS) 4,0 miesiące (95%CI: 1,8-5,7) oraz medianie całkowitego przeżycia (OS) 10,9 miesiąca (95%CI: 5,2-15,6).

U 36 na 39 (92%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) związane z leczeniem, najczęściej biegunka n=13 (33%), podwyższony poziom AlAT, n=12 (31%) i podwyższony poziom AspAT, n=12 (31%). Nie odnotowano poważnych AE związanych z leczeniem. Żaden pacjent nie wycofał się z badania ani nie zmarł z powodu AE związanych z leczeniem.

Badanie MyPathway było ograniczone przede wszystkim ze względu na: niewielką liczbę pacjentów w analizach podgrup, brak randomizacji lub grupy kontrolnej oraz zastosowanie niezaślepiionych ocen badaczy w celu ustalenia odpowiedzi na leczenie.

Problem ekonomiczny:

Oszacowana orientacyjna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ocenianą technologią medyczną wynosi 30-70 osób rocznie. Wobec tego roczne wydatki płatnika (uwzględniające ceny z obwieszczenia) na refundację terapii skojarzonej trastuzumab + pertuzumab wyniosą od 8,7 mln PLN dla 30 pacjentów do 20,2 mln PLN dla 70 pacjentów.

Główne argumenty decyzji:

- *Dowody pochodzące tylko z jednego otwartego badania klinicznego bez grupy kontrolnej;*
- *Dostępność innych tańszych technologii;*
- *Potencjalnie wysokie wydatki płatnika publicznego.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania: DPL.422.1.1.2025 „Trastuzumab i Pertuzumab we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka lub amplifikacją genu HER2, po udokumentowanej nieskuteczności, zastosowanej w zaawansowanym stadium, chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 lub kolejne linie leczenia).” Data ukończenia: 15 października 2025 r.