



Rekomendacja nr 177/2013

z dnia 17 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu
do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN:
5909990855919, [REDACTED]**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919, [REDACTED], pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej leczenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie paliatywne trastuzumabem istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia chorych, przy czym największą korzyść z leczenia odnoszą chorzy z nadekspresją HER2. Także międzynarodowe rekomendacje zalecają trastuzumab w leczeniu chorych z nadekspresją HER2 przy zastosowaniu schematów: trastuzumab + 5- fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego o Herceptin (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919 cenę zbytu netto w wysokości [REDACTED]



Problem zdrowotny

Rak żołądka (według ICD-10: C16) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka.

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób (≤ 45 r.) — przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny — CDH1). Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Dane pochodzące z amerykańskiego rejestru *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) dotyczące chorych na raka żołądka, leczonych operacyjnie w latach 1991–2000, odsetek 5-letnich przeżyć w I stopniu zaawansowania nowotworu wynosi w zależności od stopnia zaawansowania odpowiednio: w I stopniu - 57–71%, w II — 33–46%, a w III — 9–20%. Dane pochodzące z badania EURO-CARE-4 wskazują, że odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł w Polsce 14% i jest niższy od średniej europejskiej wynoszącej około 25%.

Chemioterapia paliatywna u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. W ramach chemioterapii wymienianych jest wiele schematów leczenia. Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Dotychczas nie określono optymalnego schematu leczenia, ale wykazano, że podawanie irynotekanu ma przewagę nad leczeniem objawowym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w regionie wiązania go z błoną komórkową. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny, jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach *in vitro* jak i u zwierząt.

Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). *In vitro* wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.

Zgodnie z wnioskiem wskazaniami do rozpoczęcia leczenia trastuzumabem

Alternatywna technologia medyczna

Najczęściej rekomendowaną technologią w szerszej populacji, tzn populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem żołądka (uogólniony) są:

- epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina (ECX),
- epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl (ECF),
- epirubicyna + okskarbazepina + kapecytabina (EOX),
- docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF).

Kapecytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, docetaksel, epirubicyna – objęte są refundacją w wysokości 100% (lek dostępny bezpłatnie) między innymi we wskazaniu według ICD-10: C16.X (Nowotwór złośliwy żołądka) w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.”

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej. Do analizy włączono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy, bez zamaskowania próby – ToGA - (publikacja Bang 2010), mające na celu wykazanie wyższości trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną nad terapią 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną.
- Dodatkowo: 2 badania obserwacyjne o niższej wiarygodności (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej Hegewisch- Becker S 2012, badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej Shitara 2012) dotyczące efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla populacji ogólnej pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) oraz poszczególnych subpopulacji wydzielonych w badaniu ToGA.

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina w populacji ogólnej pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) wiąże się z:

- istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego (13,8 mc vs 11,1 mc), czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (6,7 mc vs 5,5 mc), czasem do wystąpienia progresji choroby (7,1 mc vs 5,6 mc), czasem trwania odpowiedzi na leczenie (6,9 mc vs 4,8 mc).
- istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia: odpowiedzi na leczenie (47% vs 35%), częściowej odpowiedzi na leczenie (42% vs 32%), kontroli choroby (78,9% vs 69,3%), ukończenia >6 cykli terapii (57,4% vs 11,8%);
- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: progresji choroby (12% vs 18%) ukończenia <6 cykli terapii (33,2% vs 46,3%), ukończenia 6. cykli terapii (8,1% vs 39,9%);
- brakiem istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu: całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilnej choroby, zgonu ogółem, zgonu z powodu progresji choroby lub nieznanych przyczyn, przerwania leczenia z przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem (ogółem) oraz z powodu niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej.

Podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina

wiąże się z:

- istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC3+/FISH+, IHC2+/FISH+ lub IHC3+ (analiza post-hoc) oraz nowotworem dającym przerzuty, z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w żołądku, z chorobą mierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 0-1, otrzymujących chemioterapię zawierającą kapecytabinę, w wieku >60 lat, płci męskiej, pochodzących z Centralnej i Południowej Ameryki oraz Europy, z rakiem żołądka typu jelitowego, z przerzutami trzewiowymi (do płuc i wątroby), u których nie przeprowadzono wcześniej resekcji żołądka, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła >2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła >4;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC0/FISH+(analiza post-hoc), IHC1+/FISH+, IHC2+/FISH+, IHC3+/FISH ujemny, IHC0 lub 1+/FISH+(analiza post-hoc), z chorobą miejscowo zaawansowaną, z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w połączeniu żołądkowo-przełykowym, z chorobą niemierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 2, otrzymujących chemioterapię zawierającą 5-fluorouracyl, w wieku <60 lat, płci żeńskiej, pochodzących z Azji lub innych regionów geograficznych niż Centralna i Południowa Ameryka czy Europa, z rakiem żołądka typu rozlanego lub mieszanego, bez przerzutów trzewiowych (do płuc i wątroby), u których przeprowadzono wcześniej resekcję żołądka, u których stosowano wcześniej chemioterapię, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła 1-2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła 1-4.

Na podstawie analizy subpopulacji można zaobserwować istotną korzyść z podania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią szczególnie w subpopulacji pacjentów IHC3+/FISH+ lub IHC3+, chorych z przerzutowym stadium zaawansowania choroby, z chorobą mierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 0-1, u których nie przeprowadzono wcześniej resekcji żołądka, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii,

Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczna nie była przedmiotem analizy.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina vs wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- ciężkich działań niepożądanych (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku, dla krótszego okresu obserwacji (*Bang 2010*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami),
- biegunki bez względu na stopień nasilenia, biegunki w 3. lub 4. stopniu nasilenia, zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia, utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia, dysfagii bez względu na stopień nasilenia (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku, dla którego wyniki podano w referencji (*Bang 2010*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami),
- dysfagii w 3. lub 4. stopniu nasilenia, gorączki bez względu na stopień nasilenia, zapalenia błony śluzowej bez względu na stopień nasilenia, zapalenia nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia, dreszczy bez względu na stopień nasilenia, spadku poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia, biegunki w stopniu ciężkim, dysfagii w stopniu oraz zapalenia płuc w stopniu ciężkim (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku), a także zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wśród najbardziej ciężkich i/lub najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu Herceptin wymieniane są: kardiotoxyczność, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia) zakażenia i zdarzenia związane z układem oddechowym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena kosztów terapii transtuzumabem (Herceptin) w skojarzeniu chemioterapią (cisplatyna, 5-fluorouracyl, kapecitabina) w porównaniu z leczeniem opartym jedynie na chemioterapii w leczeniu chorych z [REDAKTOWANE] HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej.

[REDAKTOWANE] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (wspólna), [REDAKTOWANE]. Uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych na poziomie 3,5% oraz kosztów na poziomie 5,0%. Wzięto pod uwagę następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszty istotne z perspektywy płatnika publicznego: finansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, współfinansowanie leków stosowanych w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka żołądka, finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych, ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) oraz finansowanie świadczeń szpitalnych, finansowanie świadczeń związanych z opieką paliatywną i hospicyjną
- koszty istotne z perspektywy pacjenta: koszt dopłat za leki stosowane w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka żołądka.

- z perspektywy NFZ wynosi: 239 218 PLN (172 602 PLN);

- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: 239 271 PLN (172 656 PLN);

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

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, które dowodzą jej wyższości.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim [REDAKCE] gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej w okresie od 1 stycznia 2014 roku do końca 2016 roku.

Analizę wykonano jedynie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), [REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Według wnioskodawcy wydanie decyzji o finansowaniu trastuzumabu we wnioskowanym wskazaniu związane będzie [REDAKCE]

[REDAKCE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją trastuzumabu (Herceptin) we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskodawca proponuje wygenerowanie oszczędności poprzez

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono osiem pozytywnych rekomendacji klinicznych (AHS 2013, PUO 2013, NCCN 2012, NCI 2012, SEOM 2012, CCO 2011, ESMO 2010) dla stosowania preparatu Herceptin (trastuzumab) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka u chorych z nadekspresją HER2.

Zalecenia **Alberta Health Services (AHS 2010/2011)** dotyczą miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka żołądka (uogólnionego) i obejmują leczenie według schematu: epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina (ECX) lub epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl (ECF) oraz u chorych, u których ECX lub ECF są przeciwwskazane: folinian wapniowy + etopozyd + 5-fluorouracyl (ELF).

Mając na uwadze korzyści z zastosowania trójleukowych schematów chemioterapii w porównaniu z dwulekowymi AHS uznało, że znaczenie grupy kontrolnej (5- fluorouracylem/ kapecytabiną + cisplatyna) w badaniu klinicznym o akronimie ToGA budzi wątpliwości.

Należy jednak podkreślić, że w wytycznych tych nie określono jednoznacznie czy trastuzumab podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/ kapecytabiną + cisplatyna jest rekomendowany czy nie w leczeniu chorych z analizowanej populacji.

Na stronie internetowej AHS zidentyfikowano informacje z marca 2013 roku, w których podano, że trastuzumab w połączeniu z cisplatyną oraz 5-fluorouracylem lub kapecytabiną jest rekomendowany jako leczenie paliatywne chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których wykazano nadekspresję HER2 (określaną jako IHC3+ lub IHC2+/FISH+)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2012) zaleca w miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem żołądka (uogólnionym) stosowanie schematów:

- docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF) i jego modyfikacji (docetaksel + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl lub docetaksel + karboplatyna + 5-fluorouracyl),
- ECF i jego modyfikacji (epirubicyna + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl lub epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina lub epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina), fluoropirymidyna (5-fluorouracyl lub kapecytabina) + cisplatyna,
- fluoropirymidyna (5-fluorouracyl lub kapecytabina) + oksaliplatyna,
- 5-fluorouracyl + irynotekan,
- paklitaksel + cisplatyna lub karboplatyna,
- docetaksel + cisplatyna,
- docetaksel + irynotekan, fluoropirymidyna (5-fluorouracyl lub kapecytabina), docetaksel lub paklitaksel.

U chorych z nadekspresją HER2 (HER2+) rekomendowany jest trastuzumab + cisplatyna + fluoropirymidyna. Nie jest rekomendowane stosowanie trastuzumabu w kombinacji z antracyklinami.

National Cancer Institute (NCI 2012) zaleca w miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem żołądka (uogólnionym) leczenie według schematów ECF i DCF oraz stosowanie:

- 5-fluorouracyl,
- epirubicyna + okskarbazepina + kapecytabina (EOX),
- cisplatyna + 5-fluorouracyl,
- folinian wapniowy + etopozyd + 5-fluorouracyl (ELF),
- 5-fluorouracyl + doksorubicyna + metotreksat (FAMTX).
- trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna – u chorych z nadekspresją HER2(HER2+):

American Cancer Society (ACS 2012) zaleca w zaawansowanym rakiem żołądka (uogólnionym) stosowanie schematów ECF i DCF, a także: irynotekan + cisplatyna, irynotekan + 5-fluorouracyl lub kapecytabina, oksaliplatyna + 5-fluorouracyl lub kapecytabina, cisplatyna + 5-fluorouracyl lub kapecytabina.

W wytycznych nie uwzględniono pozycji trastuzumabu, nie wyszczególniono też chorych z nadekspresją HER2(HER2+).

Zalecenia **Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2012)** dotyczą nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami/nawrotem raka żołądka i obejmują stosowanie schematu leczenia ECF, EOX, DCF oraz:

- cisplatyna lub oksaliplatyna + kapecytabina lub 5-fluorouracyl,
- epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina (ECX),
- epirubicyna + okskarbazepina + 5-fluorouracyl (EOF),
- trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna – w przypadku chorych z nadekspresją HER2 (HER2+):

Zalecenia **Polskiej Unii Onkologii (PUO 2011/2013)** reprezentują stanowisko autorów w odniesieniu do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, ale powinny być rozpatrywane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. PUO w nieoperacyjnym raku żołądka (uogólniony) zaleca schemat DCF, ECF, ECX, EOX, ELF lub:

- irynotekan + wolinian wapniowy + 5-fluorouracyl (CPT-11 + FU/LV),
- kapecytabina + cisplatyna (XP),
- 5- fluorouracyl + cisplatyna (FUP).

Chorzy z nadekspresją HER2 z nieoperacyjnym rakiem żołądka i rakiem gruczołowym połączenia przełykowo-żołądkowego powinni być poddani terapii z zastosowaniem schematu: trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna.

We wspólnych wytycznych **Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGSGBI), British Society of Gastroenterology (BSG), British Association of Surgical Oncology (BASO)** wydanych w 2011 roku dotyczących zaawansowanego raka połączenia żołądkowo-przełykowego lub żołądka (uogólniony) zaleca się schematy ECF, ECX, EOX, EOF, DCF, FAMTX lub:

- cisplatyna + 5-fluorouracyl (CF),
- mytomycyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl (MCF).

W zaleceniach dotyczących zaawansowanego raka połączenia żołądkowo-przełykowego lub żołądka Zaawansowany rak połączenia żołądkowo-przełykowego lub żołądka u chorych z nadekspresją HER2 (HER2+) wymieniono: trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna.

Cancer Care Ontario (CCO 2011) rekomenduje w zaawansowanym raku żołądka (uogólniony) dodanie do schematu chemioterapii związku platyny (celem poprawy przeżywalności). Preferowane jest stosowanie doustnej kapecytabiny zamiast dożylnego 5-fluorouracylu w ramach schematu chemioterapii. Zalecanymi schematami są: ECX lub EOX zamiast ECF – wybór pomiędzy tymi schematami powinien być dokonany w oparciu o preferencje pacjenta.

U chorych z zaawansowanym rakiem żołądka z nadekspresją HER2 (HER2+) zaleca się: trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna.

European Society for Medical Oncology (ESMO 2010) w wytycznych dla raka żołądka z przerzutami (uogólniony) zaleca: związki platyny i fluoropirimidynę, antracyklina + platyna + fluoropirimidyna, ECF, docetaksel + cisplatyna/5-fluorouracyl (DC/DF) [połączenie mimo zwiększania skuteczności cisplatyny/5-fluorouracylu jest bardziej toksyczne], CPT-11 + FU/LV. Ponadto zamiast 5-fluorouracylu można stosować kapecytabinę, a zamiast cisplatyny można podać okskarbazepinę.

Chorzy z nadekspresją HER2(HER2+) powinni być leczeni: trastuzumab + 5- fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2006) w wytycznych dotyczących miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka przełyku lub żołądka (uogólniony) nie uwzględniła pozycji trastuzumabu i nie wydzieliła grupy chorych z nadekspresją HER2(HER2+). Zaleca się chemioterapię opartą na cisplatynie i 5-fluorouracylu np. ECF i MCF.

Odnaleziono także 5 rekomendacji refundacyjnych, z których trzy były pozytywne (HAS 2011, NICE 2010, INAMI 2010) i dwie negatywne (PBAC 2011, SMC 2010/2011).

Haute Autorité de Santé (HAS 2011) wydał pozytywną rekomendację w sprawie umieszczenia preparatu Herceptin (trastuzumab) na liście leków finansowanych ze środków publicznych, dopuszczonych do stosowania w szpitalach w nowym wskazaniu.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010) rekomenduje stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami,

ktorzy: nie otrzymali wcześniej leczenia z powodu choroby w stadium przerzutowym; mają guzy z wysokimi poziomami HER2 definiowanymi jako dodatni wynik badania immunohistochemicznego równy 3 (IHC3 dodatnia). Chorzy leczeni obecnie trastuzumabem z powodu HER2 pozytywnego przerzutowego raka żołądka, którzy nie spełniają powyższych kryteriów mają możliwość kontynuacji terapii do czasu, aż ich lekarz uzna za zasadne jej przerwanie

Institut national d'assurance maladieinvalidité (INAMI 2010) wydał pozytywną decyzję w sprawie finansowania preparatu Herceptin w skojarzeniu z cisplatyną i kapecytabiną lub 5-fluorouracylem u pacjentów z HER2 –dodatnim rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2011/ 2012) nie rekomenduje finansowania trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w analizowanym wskazaniu ze względu na zbyt wysokie oraz obciążone niepewnością inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej.

Scottish Medicines Consortium (SMC 2011/2010) nie rekomenduje finansowania trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w analizowanym wskazaniu pomimo stwierdzenia występowania korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowanego leczenia w zakresie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również pozytywnej odpowiedzi guza na leczenie. Zaproponowane przez wnioskodawcę koszty leczenia z wykorzystaniem analizowanego preparatu były nieuzasadnione i nieadekwatne do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 06.09.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-16088-57/KKU/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919 we wskazaniu [redacted], 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 261/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Herceptin we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka żołądka

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Herceptin we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka żołądka
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-18/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Herceptin (trastuzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka żołądka.