



**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 261/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.  
w sprawie oceny leku Herceptin we wskazaniu leczenie  
zaawansowanego raka żołądka**

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Herceptin we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka żołądka w ramach proponowanego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej leczenia. Zdaniem Rady, zaproponowane przez producenta instrumenty dzielenia ryzyka są niezadowalające.*

**Uzasadnienie**

*Herceptin (trastuzumab) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje udokumentowany efekt paliatywny przejawiający się istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia chorych na raka żołądka w fazie rozsiewu, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu rozsiewu. Zysk kliniczny ze stosowania trastuzumabu jest największy u chorych z nadekspresją HER (wydłużenie mediany przeżycia w podgrupie IHC3+), co znajduje odzwierciedlenie w zapisach proponowanego programu lekowego. Jednocześnie, przedłożona przez producenta analiza farmakoekonomiczna wykazała, że po uwzględnieniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka, koszty stosowania tego leku w docelowej populacji znacząco przekraczają próg przyjęty dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce.*

**Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 10 października 2013 r., znak: MZ-PLA-460-16088-78/KKU/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”. Obecnie Herceptin (trastuzumab) objęty jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Natomiast we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej oceny trastuzumab finansowany jest ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej.

**Problem zdrowotny**

Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) 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 ( $\leq 45$  r.) — przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny — CDH1). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplastji jelitowej, a następnie dysplastji. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Herceptin (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5909990855919

Kod ATC: L01XC03

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne

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.

### Alternatywne technologie medyczne

Najczęściej rekomendowaną technologią w szerszej populacji, tzn. populacji pacjentów z miejscowo zaawansowany 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% między innymi we wskazaniu według ICD-10: C16.X (Nowotwór złośliwy żołądka). Kapecytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, docetaksel i epirubicyna są finansowane w ramach wykazu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie RCT III fazy, przeprowadzone bez zamaskowania próby – ToGA - (publikacja *Bang 2010*), mające na celu wykazanie wyższości (ocena superiority) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną nad terapią 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej. W badaniu poddano randomizacji 594 chorych (298 włączono do grupy trastuzumabu, a 296 do grupy kontrolnej). Mediana okresu obserwacji wyniosła w grupie trastuzumabu 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 mc.

Dodatkowo przedstawiono wyniki 2 badań o niższej wiarygodności (obserwacyjne) dotyczących efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej *Hegewisch-Becker S 2012*, badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej *Shitara 2012*).

Bang 2010

Populacja ogólna pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) badania ToGA.

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina        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 nieznanymi przyczynami, przerwania leczenia z przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem (ogółem) oraz z powodu niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej.

#### Subpopulacje pacjentów badania ToGA

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina [redacted] 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-przetykowym, 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, [redacted].

#### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina vs [redacted] wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, 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 dla: 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 ciężkim, zapalenia płuc w stopniu ciężkim, zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wśród najcięższych i najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu Hereceptin wymieniane są: kardi toksyczność, 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**

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 8-letnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii transtuzumabem (Herceptin) w skojarzeniu chemioterapią (cisplatyna, 5-fluorouracyl, kapecitabina) oraz terapii wyłącznie z wykorzystaniem chemioterapii w leczeniu chorych z [redacted] HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej, zgodnie z założeniami zaakceptowanego przez MZ programu lekowego.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Należy jednak podkreślić, że zgodnie z informacją przekazaną przez firmę Novartis lek Glivec (imatynib) stosowany we wskazanym leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego jest objęty ochroną patentową do 2021.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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. Natomiast w przypadku rekomendacji refundacyjnych odnaleziono pięć, trzy pozytywne (HAS 2011, NICE 2010, INAMI 2010) i dwie negatywne (PBAC 2011, SMC 2010/2011).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-18/2013, Herceptin w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, grudzień 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 17 grudnia 2013r.
2. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu w dniu 17 grudnia 2013r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Roche Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Roche Poland Sp. z o.o.).