



## Rekomendacja nr 125/2014

z dnia 19 maja 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol., we wskazaniu rak piersi ICD-10 C50, w ramach programu lekowego.

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol., EAN 5902768001037, we wskazaniu rak piersi ICD-10 C50, w ramach programu lekowego, pod warunkiem włączenia stosowania przedmiotowego trastuzumabu s.c. we wnioskowanych wskazaniach do już istniejącego programu.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol., kod EAN: 5902768001037, we wskazaniu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach programu lekowego, pod warunkiem włączenia stosowania przedmiotowego trastuzumabu s.c. we wnioskowanych wskazaniach do już istniejącego programu.

Równocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne włączenie Herceptin s.c. do istniejącej grupy limitowej obejmującej Herceptin i.v.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że podawanie podskórne trastuzumabu jest nie mniej skuteczne niż stosowanie go w podaniu dożylnym. Eksperci kliniczni w opiniach podkreślają, że finansowanie trastuzumabu ze środków publicznych w postaci do stosowania podskórnego u chorych na raka piersi (w tym, w leczeniu przedoperacyjnym – neoadiuwantowym), z nadekspresją HER2, jest uzasadnione.

The National Institute for Clinical Excellence, w komunikacie, zwraca uwagę na wprowadzenie przez EMA trastuzumabu w podaniu podskórnym, przytaczając wyniki badania HannaH potwierdzające, iż trastuzumab w postaci do podawania podskórnego jest „nie gorszy” niż trastuzumab w postaci dożylnej. Zaznaczono także, iż podmiot odpowiedzialny szacuje, że zastąpienie podania dożylnego podaniem podskórnym będzie prowadziło do oszczędności. Różnica kosztów terapii jednego pacjenta wynosi około 21,8 tys. PLN, jednakże w przypadku, gdy trastuzumab jest skojarzony z innymi lekami podawanymi dożylnie różnica kosztów będzie mniejsza



**Prezes Agencji**, podziela obawy Rady Przejrzystości odnośnie zachowania należytej ostrożności wynikającej z krótkiego okresu dostępności wnioskowanej postaci leku na rynku, małej ilości badań oraz niezakończenia badania porównującego podawanie podskórne wobec dożylnego trastuzumabu u pacjentek z nadekspresją HER2 we wczesnym stadium raka piersi (zakończenie planowane na 2017 rok), jednakże rekomenduje, jak na wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Herceptin (trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol., EAN 5902768001037, wnosi o warunki objęcia refundacją: [redacted] w ramach [redacted]. Proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

### **Problem zdrowotny**

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 47/100 tys.). W latach 1999-2008 współczynnik ten wzrósł o 8,3/100 tys. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko – w 2008 roku w Polsce zanotowano 119 przypadków nowych zachorowań.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20%–30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi. Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych.

Wnioskowane wskazanie to [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

## Alternatywna technologia medyczna

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji chorych stosujących TRAS w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym we wczesnym stadium raka piersi włączono:

- 1 badanie pierwotne z randomizacją – Hannah (publikacja *Ismael 2012* oraz niepublikowane dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials*): TRAS s.c. vs TRAS i.v.
- jeden abstrakt konferencyjny dla badania PrefHer (*Pivot 2012, Pivot 2013* oraz dane z rejestru badań klinicznych): ocena preferencji chorych i satysfakcji personelu medycznego z podania TRAS s.c. vs TRAS i.v.,
- odnaleziono także abstrakt konferencyjny dotyczący badania De Cock 2012: TRAS s.c. vs TRAS i.v. oceniającego potencjalną oszczędność czasu wynikających z różnicy w drodze podania, odnaleziono także 4 trwające badania, spełniające kryteria włączenia: *NCT01566721, NCT01926886, NCT01810393, NCT01875367*.

Nie odnaleziono badań porównujących badaną interwencję TRAS s.c. z [redacted] w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami.

- 1 badanie RCT Hannah (*publikacja Ismael 2012*)
- 5 RCT (7 publikacji) [redacted] w analizowanym wskazaniu: ABCSG-24 (Steger 2013), H2269s (Chang 2010), MDACC (Buzdar 2007, Buzdar 2005), NOAH (Gianni 2010, Semigłazov 2011) i REMAGUS 02 (Pierga 2010).

Główne ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczą oparcia analizy skuteczności i bezpieczeństwa TRAS s.c. na jednym niezaślepionym badaniu RCT, braku badań dla populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2 "+", braku ostatecznych wyników badania Hannah,

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono:

- wyniki badania Hannah dla porównania TRAS s.c. z TRAS i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe),

Wyniki porównania TRAS s.c. z TRAS i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi - Hannah

[Redacted text block]

**Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych z badania HannaH z okresu leczenia trwającego 54 tygodnie (obejmującego fazę neoadjuwantową oraz adjuwantową) oraz [Redacted text]

[REDAKTOWANE]

Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin (postaci podawanych dożylnie i podskórnie) do chwili obecnej w ChPL Herceptin s.c. wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem leku, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia), zakażenia i zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce trastuzumabu (Herceptin) w podaniu podskórnym w leczeniu raka piersi HER2" dodatniego" we wczesnym stadium lub z przerzutami [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną wyłącznie dla porównania: trastuzumab w podaniu podskórnym (TRAS s.c.) vs trastuzumab w podaniu dożylnym (TRAS i.v.) [REDAKTOWANE]

W analizie wnioskodawcy uwzględniono perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólną. Obie perspektywy są tożsame. [REDAKTOWANE]

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty różniące, które będą ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego: [REDAKTOWANE]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**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.)**

W ocenie Agencji, skuteczność wnioskowanej terapii jest porównywalna z terapią aktualnie refundowaną we wnioskowanym wskazaniu, jednak szacowane koszty są niższe.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją trastuzumabu w podaniu podskórnym [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[REDACTED]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka piersi HER2 dodatniego odnaleziono: 1 wytyczne polskie – Polska Unia Onkologii PUO 2013 oraz 15 wytycznych opublikowanych przez zagraniczne organizacje: The National Comprehensive Cancer Network NCCN 2014, Alberta Health Services AHS 2013, Belgian Health Care Knowledge Centre KCE 2013, European Society of Medical Oncology ESMO 2013, St Gallen International Expert Consensus 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2013, European Society of Medical Oncology ESMO 2012, Sociedad Española de Oncología Médica SEOM 2010a, SEOM 2010b, Alberta Health Services AHS 2009, The National Institute for Clinical Excellence NICE 2009a, NICE 2009b, Central European Cooperative Oncology Group CECOG 2009, World Health Organization WHO 2006, Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2005.

W żadnej z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymieniano leku Herceptin podawanego podskórnie, jednakże trastuzumab jest rekomendowany we wszystkich wnioskowanych wskazaniach (rekomendacje dotyczyły podania dożylnego).

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną odnoszącą się do leku Herceptin podawanego podskórnie – SMC 2013.

[REDACTED]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-15020-896/ISU/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Herceptin (trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań,

600 mg, 1 fiol., EAN 5902768001037, we wskazaniu rak piersi ICD-10 C50, 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 144/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Herceptin (trastuzumab) (kod EAN: 5902768001037)

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Herceptin (trastuzumab) (kod EAN: 5902768001037) we wskazaniu: wynikające z uzgodnionego z wnioskodawcą
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: leczenie raka piersi. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-6/2014.