# Opinia nr 13/2018

# z dnia 29 marca 2018 r.

# Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

# w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją HER2 YVMA (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją HER2 YVMA (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją HER2 YVMA (ICD10: C34).

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do efektywności klinicznej wnioskowanej technologii. Nie odnaleziono również jednoramiennych badań klinicznych, oceniających skuteczność trastuzumabu w populacji pacjentów z rakiem gruczołowym płuca i mutacją HER2 (YVMA) oraz prospektywnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w analizowanej populacji.

Dostępne badania (Mazieres 2013, Chuang 2017, Li 2015) to opisy przypadków lub prace retrospektywne. Sugerują one aktywność trastuzumabu w omawianym wskazaniu, jednakże ze względu na jakość przedstawionych badań, stosowanie trastuzumabu jako terapii ratującej (to jest po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych) nie została udokumentowana. W amerykańskich wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2018 usunięto zapis o możliwości stosowania trastuzumabu we wskazaniu rak gruczołowy płuca IV stopnia z mutacją HER2. Jako terapię wschodzącą w powyższym wskazaniu NCCN przedstawia ado-trastuzumab emtanzyny. Odnaleziono badanie II fazy Hotta 2018 odnoszące się do zastosowania ado-trastuzumabu

emtanzyny w populacji pacjentów zgodną z wnioskowaną. Zostało ono zakończone wcześniej niż planowano ze względu na ograniczoną skuteczność.

## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją HER2 YVMA (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak gruczołowy (ang. adenocarcinoma) stanowi około 35% pierwotnych nowotworów płuca. Jedną z jego przyczyn mogą być zmiany molekularne dotyczące wzmożonej ekspresji receptora ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 2 (HER2, ang. human epidermal growth factor receptor 2), które występują u około 2,5 – 6% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Najczęściej występującą mutacją czynnika wzrostu HER2 jest insercja w eksonie 20, zawierająca sekwencję aminokwasową o nazwie YVMA. Obecność mutacji w obrębie HER2 wpływa na oporność terapii celowanych inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją w genie HER2 wynosi odpowiednio około 4 i 10 miesięcy.

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłacznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta.

## Alternatywne technologie medyczne

Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazują terapii celowanych, które mogłyby stanowić komparator dla analizowanej technologii. Rekomendacje kliniczne wskazują natomiast, iż w zaawansowanym raku niedrobnokomórkowym płuca stosuje się chemioterapię, leczenie paliatywne/najlepszą terapię wspomagającą (BSC – ang. *best supportive care*). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego technologią alternatywną, stosowaną obecnie w Polsce u pacjentów z rakiem gruczołowym płuc i mutacją HER2 jest chemioterapia.

W jednej rekomendacji odniesiono się do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc z mutacją HER2 wskazując ado-trastuzumab emtanzynę jako wyłaniającą się terapię celowaną. Jednakże nie stanowi ona komparatora dla analizowanej technologii, gdyż nie jest przedstawiona jako terapia zalecana.

W związku z faktem, iż leki stosowane w chemioterapii są dostępne dla pacjentów w ramach refundacji, nie mogą one stanowić komparatora dla trastuzumabu, ze względu na fakt, iż zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W związku z powyższym za komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto najlepszą terapię wspomagającą.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Herceptin jest wskazany w leczeniu:

- raka piersi z przerzutami
    - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia;
    - w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana;
    - w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami;
    - w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem;
- wczesnego stadium raka piersi:
    - po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana);
    - po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;
    - w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;
    - w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i następnie w terapii adiuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy;
- raka żołądka z przerzutami:
    - Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Wskazaniem do zastosowania leku Herceptin jest zgodnie z wnioskiem rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją HER2 YVMA (ICD10: C34). Wskazanie to nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku, tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy włączono 3 badania z niższego poziomu dowodów naukowych spełniające kryteria włączenia do przeglądu:

- Mazieres 2013 – retrospektywne badanie obserwacyjne. Do badania włączono 65 pacjentów, spośród których 33 znajdowało się w IV stopniu zaawansowania choroby. W tej grupie 12 pacjentów otrzymało terapię celowaną anty-HER2, z czego 11 terapię z zastosowaniem trastuzumabu. W publikacji nie podano okresu obserwacji;

- Chuang 2017 – opis serii przypadków. Spośród 9 pacjentów opisanych w publikacji, 2 spełniało kryteria włączenia do analizy pod względem populacji i interwencji;
- Li 2015 – opis przypadku mężczyzny z nowotworem gruczołowym płuc w IV stopniu zaawansowania z przerzutami do węzłów chłonnych i kręgosłupa.

*Skuteczność*

Zgodnie z publikacją Mezieres 2013 wyniki przedstawiały się następująco:

- spośród 11 pacjentów przyjmujących trastuzumab w terapii skojarzonej lub w monoterapii w I linii leczenia: 7 pacjentów (63,6%) uzyskało częściową odpowiedź, u trzech pacjentów choroba pozostała stabilna (27,3%), natomiast u 1 pacjenta nastąpiła progresja;
- spośród 2 pacjentów przyjmujących trastuzumab w terapii skojarzonej w II linii leczenia: 1 uzyskał odpowiedź częściową, a u drugiego odnotowano stabilizację choroby;
- żaden z pacjentów nie otrzymał trastuzumabu w terapii skojarzonej lub w monoterapii w III linii leczenia;
- w IV linii leczenia trastuzumab w terapii skojarzonej otrzymał 1 pacjent i odnotowano u niego stabilizację choroby.

W publikacji wskazano, iż u 96% pacjentów stosujących terapie oparte na trastuzumabie uzyskano kontrolę choroby.

W opisie serii przypadków Chuang 2017 jeden z pacjentów stosując terapię trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem w II linii uzyskał częściową odpowiedź na leczenie, trwającą 8 mies. U drugiego pacjenta podczas terapii trastuzumabem w połączeniu z pemetreksedem w IV linii doszło do nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Natomiast w opisie przypadku Li 2015, w VII linii leczenia nie uzyskano odpowiedzi na terapię trastuzumabem.

*Bezpieczeństwo*

W żadnym z badań włączonych do głównej analizy skuteczności nie oceniano bezpieczeństwa analizowanej technologii.

Zgodnie z ChPL Herceptin, do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: zakażenie, zapalenie nosogardzieli, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, trombocytopenia, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, bezsenność, drżenia, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie, obniżenie ciśnienia, zwiększenie ciśnienia, nieregularne bicie serca, kołatanie serca, trzepotanie serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, uderzenia gorąca, sapanie, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty katar, biegunka, wymioty, nudności, opuchnięcie wargi, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, rumień, wysypka, opuchnięcie twarzy, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawowe, napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, reakcje związane z wlewem, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe.

Natomiast do często występujących działań niepożądanych należy: posocznica neutropeniczna, zapalenie pęcherza, półpasiec, grypa, zapalenie zatok, infekcje skóry, zapalenie śluzówki nosa, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego, róża, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie gardła, nadwrażliwość, lęk, depresja, zaburzenia myślenia, neutropatia, wzmożone napięcie, nadmierna senność, ataksja, zespół suchego oka, niewydolność serca (zastoinowa), tachyarytmia nadkomorowa, kardiomiopatia, hipotensja, rozszerzenie naczyń, zapalenie płuc, astma, zaburzenia płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie trzustki, żylaki odbytu, suchość błony śluzowej jamy ustnej,

uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie wątroby, tkliwość wątroby, trądzik, suchość skóry, wybroczyny krwawe, nadmierne pocenie się, wysypka grudkowo-plamista, świąd, łamliwość paznokci, zapalenie skóry, zapalenie stawów, bóle pleców, bóle kostne, skurcze mięśni, ból karku, ból kończyn, zaburzenia nerek, zapalenie piersi/zapalenie sutka, złe samopoczucie, obrzęki, stłuczenia.

*Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Herceptin (trastuzumab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją Her2 YVMA (ICD10: C34), natomiast wskazania rejestracyjne obejmują: raka piersi i gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia raka żołądkowo-przełykowego u pacjentów z mutacją HER2+.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści związane z zastosowaniem leku anty-HER2 u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją w genie HER2 są większe niż ryzyko.

*Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych, w których porównywano by stosowanie trastuzumabu z BSC w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również jednoramiennych badań klinicznych, oceniających skuteczność trastuzumabu w populacji pacjentów z rakiem gruczołowym płuca IV˚ i mutacją HER2 (YVMA) oraz prospektywnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w analizowanej populacji. Odnalezione dowody naukowe są klasyfikowane na niskich poziomach hierarchii doniesień naukowych oraz doczyczą małej grupy uczestników, co istotnie ogranicza wnioskowanie na ich podstawie. Dlatego też nie jest poznana efektywność trastuzumabu w leczeniu raka gruczołowego płuca IV˚ z mutacją HER2 (YVMA). Dodatkowo na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- pacjenci w badaniach stosowali trastuzumab w ramach różnych linii leczenia, co może wpływać na wyniki przez nich uzyskiwane;
- w części badań stosowano terapię skojarzoną z różnymi chemioterapeutykami, co nie pozwala na ocenę skuteczności monoterapii trastuzumabem;
- ograniczeniem analizy jest również brak możliwości wykorzystania wyników wszystkich punktów końcowych ocenionych w badaniach, ze względu na fakt, iż część populacji, dla której przedstawiono wyniki w publikacji, nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

*Efektywność technologii alternatywnych*

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności stosowania aktywnego leczenia (będącego komparatorem) w analizowanej populacji pacjentów.

## Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem obejmuje podanie 13 fiolek leku. Cena 1 fiolki leku wynosi [redacted] netto. Biorą pod uwagę te założenia koszt miesięcznej terapii wynosi [redacted] PLN netto, a 3-miesięcznej [redacted] netto.

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego populacja pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją w genie HER2 i wskazaniami do leczenia anty-HER2 obejmuje około 50

pacjentów rocznie. Oszacowany koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego, zakładając 3-miesieczny okres leczenia, wyniesie [redacted] PLN netto. Zakładając, że wszyscy pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, koszty z perspektywy płatnika publicznego wyniosą [redacted] PLN netto.

Podejście takie należy uznać za konserwatywne, ze względu na fakt, iż:

- większość pacjentów prawdopodobnie nie będzie leczona przez cały rok ze względu na wysoką śmiertelność wśród pacjentów z rakiem gruczołowym płuca z mutacją HER2,
- pacjenci nie rozpoczną terapii w tym samym momencie (będą rozpoczynali terapię w różnych miesiącach),
- dawkowanie leku zależne jest od masy ciała, która może się znacznie różnic pomiędzy pacjentami.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych odnoszących się do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc w IV stopniu zaawansowania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016/2017;
- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017;
- National Institutes of Health (NIH) 2018;
- American College of Chest Physicians (ACCP) 2013.

Tylko w jednej rekomendacji amerykańskiej – NCCN 2018 odniesiono się do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc z mutacją HER2 wskazując ado-trastuzumab emtanzynę jako wyłaniającą się terapię celowaną. W tym samym dokumencie zawarto informację, iż w porównaniu z wytycznymi z 2017 r. usunięto zapis odnoszący się do możliwości stosowania trastuzumabu i afatynibu u pacjentów z mutacją HER+. We wszystkich rekomendacjach wskazywano m.in. na chemioterapię opartą na platynie, leczenie paliatywne/BSC.

### Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.03.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.630.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją Her2 YVMA (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 67/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją Her2 YVMA (ICD10: C34) oraz raportu nr OT.422.11.2018 Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV˚ z mutacją Her2 YVMA (ICD10: C34) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.