

Opinia nr 25/2020

z dnia 4 marca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cyramza (ramucyrumab) we wskazaniu uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8) 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cyramza (ramucyrumab) we wskazaniu uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Cyramza (ramucyrumab) we wskazaniu uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach wyszukiwania odnaleziono badanie kliniczne III fazy (REGARD) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ramucyrumabem (RAM) w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu przerzutowego lub nieresekcyjnego, miejscowo nawrotowego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego (Fuchs 2014). U pacjentów otrzymujących RAM uzyskano medianę czasu przeżycia 5,2 miesiąca, zaś w PLC 3,8 miesiąca. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów otrzymujących RAM wyniosła 2,1 miesiąca, zaś w grupie PLC 1,3 miesiąca. W badaniu nie wykazano korzystnego wpływu stosowania ramucyrumabu na polepszenie ogólnej jakości życia pacjenta względem placebo.

Zdarzenia niepożądane w grupie RAM odnotowano u 94% pacjentów. W grupie RAM częściej niż w grupie PLC odnotowywano nadciśnienie tętnicze i tętnicze zdarzenia zakrzepowozatorowe.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL produktu Cyramza, do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem ramucyrumabem należą: perforacja przewodu pokarmowego, silny krwotok z przewodu pokarmowego, tętnicze incydenty zakrzepowozatorowe.

Wytyczne NICE 2016 nie zalecają stosowania ramucyrumabu w przypadku zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego leczonego wcześniej chemioterapią. Inne odnalezione wytyczne kliniczne dopuszczają możliwość stosowania ramucyrumabu w ocenianym wskazaniu, jednak zajmują stanowisko, że nie jest to terapia preferowana (NCCN 2019, KGCA 2019, JGCA 2020).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cyramza (ramucyrumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg, fiol. 10 ml, zawierająca 100 mg ramucyrumabu, we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8) 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało: chemioterapia wg schematu FOLFOX4, chemioterapia wg schematu FOLFIRI. Nie stosowano natomiast taksanów (np. docetaksel, paklitaksel).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak żołądka (*gastric cancer*, ang. *stomach cancer*; ICD-10: C16) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka. Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), mięsaki oraz nowotwory neuroendokrynne (NET).

Zgodnie z histokliniczną klasyfikacją Lauréna, która uwzględnia morfologię komórek i sposób naciekania, wyróżnia się dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka: jelitowy – wykazuje morfologiczne podobieństwo do błony śluzowej jelita; towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplazją jelitową; charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem; rozlany – rozrasta się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic; ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. Podstawową metodą oceny receptora HER2 jest immunohistochemiczne określenie nadekspresji (HER2+++), a w przypadkach o granicznej wartości (HER2++) dodatkowo można ocenić amplifikację genu HER2 metodą FISH. Dodatni stan HER2 stwierdza się najczęściej w raku typu jelitowego zlokalizowanym we wpuście żołądka lub połączeniu przełykowo-żołądkowym. Podobnie jak w przypadku raka piersi, ocena stanu HER2 w raku żołądka powinna być dokonywana w pracowniach patomorfologicznych mających odpowiednie doświadczenie

W Polsce, zgodnie z danymi epidemiologicznymi dostępnymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku odnotowano 5 439 zachorowań na nowotwór złośliwy żołądka u dorosłych chorych. Łagodne nowotwory żołądka stanowią 5-10% (średnio 7,5%) wszystkich nowotworów żołądka. Szacunkowa liczba nowych chorych dorosłych na nowotwór żołądka (niezależnie od złośliwości) w 2012 r. wynosiła ok. 5 880. Liczba zachorowań na zaawansowany rak żołądka (ICD-10: C16.8) w 2018 r. (z wykluczeniem chorobowości w latach 2014–2017) wynosi 2041.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W Polsce, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)” w leczeniu zaawansowanego raka

żołądka refundowany jest: trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną. Jednak trastuzumabu nie rozpatrywano jako potencjalnego komparatora, ponieważ populacja określona zleceniem nie kwalifikuje się do programu lekowego.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem ukierunkowanym na receptor, który wiąże się swoiście z VEGFR-2 i uniemożliwia wiązanie VEGF-A, VEGF-C oraz VEGF-D. Receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) jest głównym mediatorem procesu angiogenezy indukowanego przez VEGF. W wyniku tego ramucyrumab hamuje stymulowaną przez ligand aktywację VEGFR-2 i elementy szlaku sygnałowego, w tym aktywowane mitogenem kinazy białkowe p44/p42, neutralizując indukowaną przez ligand proliferację i migrację ludzkich komórek śródbłonna.

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

- W skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną.
- W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny lub fluoropirymidyną oraz u których leczenie w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie.

Produkt Cyramza jest zarejestrowany we wskazaniu, w którym zawiera się wskazanie z treści zlecenia.

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

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy REGARD (Fuchs 2014), w którym interwencją była monoterapia ramucyrumabem (RAM), zaś komparatorem placebo (PLC). Pacjentów przydzielano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej raz na 2 tygodnie produkt leczniczy Cyramza we wlewie dożylnym w dawce 8 mg/kg (n=238) lub do grupy otrzymującej placebo (n=117).

Skuteczność

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich pacjentów, których na drodze losowania przydzielono do jednego z dwóch ramion.

U pacjentów RAM wykazano statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z pacjentami PLC. Mediana czasu przeżycia (OS) w RAM wyniosła 5,2 miesiąca, zaś w PLC 3,8 miesiąca (zwiększenie mediany OS o 1,4 miesiąca). Iloraz hazardu wyniósł HR=0,78 (95%CI 0,603; 0,998), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 22%.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła w RAM 2,1 miesiąca, zaś w PLC 1,3 miesiąca (zwiększenie o 0,8 miesiąca). Iloraz hazardu wyniósł HR=0,48 (95% CI 0,376; 0,620), co odpowiada istotnemu statystycznie zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu o 52%.

Mediana czasu do momentu pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG wyniosła 5,1 miesięcy w RAM i 2,4 miesiące w PLC.

Główną przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby (73% RAM vs 76% PLC).

Bezpieczeństwo

U 94% pacjentów z grupy ramucyrumabu (RAM) wystąpiły zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia w porównaniu ze 88% z grupy placebo (PLC). Nadciśnienie tętnicze występowało częściej w RAM niż w PLC. U 57% pacjentów w RAM wystąpiły zdarzenia niepożądane o trzecim lub wyższym stopniu zaawansowania w porównaniu z 58% w PLC.

W RAM wystąpił większy odsetek 3. stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego niż w grupie PLC; nie odnotowano zdarzeń o 4. stopniu zaawansowania nadciśnienia tętniczego. Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3 lub wyższym występowały częściej w RAM niż w PLC.

Odnotowano pięć zgonów w RAM (2%) (spowodowanych zawałem mięśnia sercowego, krwawieniem z żołądka, zapaleniem jelit i zapaleniem płuc), dwa zgony (2%) w PLC (perforacja jelita i zator płucny).

Z badania utracono łącznie 14,4% z 355 zrandomizowanych chorych, w tym: w RAM utracono 15,5% z 238 chorych, zaś w PLC utracono 12,0% z 117 chorych. Główną przyczyną utracenia chorych z RAM było wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Cyramza do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych produktu leczniczego należą: trombocytopenia (małopłytkowość), ból głowy, nadciśnienie tętnicze, ból brzucha, biegunka, białkomocz oraz obrzęki obwodowe.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków w swoim raporcie uznała, że korzyści płynące z zastosowania Cyramzy są większe niż ryzyko i może ona zostać dopuszczona do stosowania w UE. EMA dopuszcza monoterapię ramucyrumabem pacjentów z gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.

Ograniczenia analizy

Wskazanie ze zlecenia MZ jest węższe w stosunku do populacji włączonej do badania REGARD. Zlecenie MZ dotyczy wskazania uogólniony raka gruczolowego żołądka (ICD-10: C16.8), zaś w badaniu REGARD populację stanowiły osoby z przerzutowym lub nieresekcyjnym, miejscowo nawrotowym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.

Efektywność technologii alternatywnych

Na podstawie przeprowadzonej analizy oraz odnalezionych wytycznych ustalono, że dla wnioskowanej technologii lekowej brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej (7 podań) oraz rocznej (27 podań) terapii ramucyrumabem 1 pacjenta wynosi na podstawie danych ze zlecenia MZ odpowiednio [REDACTED].

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii ze względu na brak informacji na temat ceny wnioskowanego leku.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2020 r. poz. 11) wnioskowana technologia medyczna (ramucyrumab) obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych. W analizowanym wskazaniu tj. zaawansowany rak żołądka w drugiej linii leczenia refundowany jest paklitaksel, zaś pozostałe substancje czynne wskazywane w rekomendacjach klinicznych jako preferowane terapie w II linii leczenia, tj. docetaksel oraz irynotekan refundowane są m.in. we wskazaniu C16 (wraz z podtypami) określonym wg kodu ICD-10 – leki te dostępne są dla pacjenta bezpłatnie (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 0 zł), w ramach katalogu chemioterapii.

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

Z uwagi na brak danych odnośnie do liczby chorych oraz brak opinii od ekspertów klinicznych liczba pacjentów, u których można zastosować przedmiotową technologię lekową w ramach RDTL nie jest znana. Koszt ocenianej technologii lekowej na 1 pacjenta przedstawiono powyżej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- ESMO 2016 – European Society for Medical Oncology
- NCCN 2019 – National Comprehensive Cancer Network
- JGCA 2020 – Japanese Gastric Cancer Association
- NICE 2016 – National Institute for Health and Care Excellence
- KGCA 2019 – Korean Gastric Cancer Association

Wytyczne JGCT 2020 rekomendują monoterapię ramucirumabem u pacjentów, dla których terapia skojarzona paklitakselem i ramucyrumabem jest nieodpowiednia. Wytyczne KGCA 2019 również zalecają stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem u chorych z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, a paliatywna terapia systemowa II linii jest zalecana, jeśli zachowany jest stan sprawności i główne funkcje narządowe.

U chorych na zaawansowanego raka żołądka w dobrym stanie sprawności, II linia chemioterapii (np. irynotekan, docetaksel lub paklitaksel) w porównaniu do BSC związana jest z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz poprawą jakości życia. W wytycznych wskazuje się na podobną skuteczność paklitakselu i irynotekanu (ESMO 2016). Wytyczne te także rekomendują u chorych ze sprawnością PS 0-1 chemioterapię II linii z zastosowaniem taksanów (docetaksel, paklitaksel), irinotekanu lub ramucyrumabu w monoterapii lub w połączeniu z paklitakselem.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 31.01.2020 (znak pisma: PLD.4530.168.2020.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Cyramza (ramucyrumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg we wskazaniu uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10 C16.8), 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 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 50/2020 z dnia 2 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cyramza (ramucyrumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg we wskazaniu uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10 C16.8) oraz raportu WS.422.2.2020 „Cyramza (ramucyrumab) we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych” z dnia 26 lutego 2020.