

## Opinia nr 17/2021

z dnia 24 lutego 2021 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych, 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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań odnoszących się do omawianej technologii, co może wynikać z faktu, iż wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Herceptin. Lek zarejestrowany jest we wczesnym stadium raka piersi lub w raku piersi z przerzutami, natomiast wnioskowane dotyczy nawrotowego raka piersi (uprzednio leczonego trastuzumabem) bez obecności przerzutów.

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują w leczeniu nawrotów miejscowych lub regionalnych u chorych z cechą HER2+ zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w leczeniu uzupełniającym upłynęło więcej niż 12 miesięcy. Część wytycznych klinicznych oparta jest na dowodach naukowych pochodzących z badań klinicznych, aczkolwiek żadne z tych badań nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (m.in. ze względu na wcześniejsze leczenie czy też obecność przerzutów).

## **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci ze wznową miejscową raka piersi u których zastosowano:

- leczenie pierwotnego nowotworu:
  - leczenie operacyjne – tumorektomia;
  - leczenie uzupełniające – AC-paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem;
  - radioterapia;
  - hormonoterapia tamoksyfenem;
- Leczenie wznowy miejscowej:
  - leczenie operacyjne (mastektomia);
  - chemioterapia uzupełniająca – paklitaksel w skojarzeniu z karboplatiną.

## **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Rak piersi (ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka; ang. breast cancer) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Szczegółowe kody ICD-10 opisują lokalizację guza, z czego C50.9 obejmuje guz w piersi o umiejscowieniu nieokreślonym. Występuje u obu płci, znacznie częściej u kobiet. Głównym czynnikiem ryzyka jest wiek, większość zachorowań występuje po 50. roku życia. Na możliwość zachorowania wpływa również obciążenie genetyczne, styl życia oraz stosowanie terapii hormonalnych.

Rak piersi najczęściej dotyka kobiet. Szacuje się, że ok. 1 na 100 zachorowań dotyczy mężczyzn. W Polsce jest to najczęściej występujący rodzaj nowotworu złośliwego wśród kobiet (ok. 22% wszystkich nowotworów), odpowiada za ok. 14% zgonów z powodów nowotworowych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy wśród mieszkanki krajów wysoko rozwiniętych (USA, Kanada, Australia, kraje Europy Zachodniej). Najmniej zachorowań na raka piersi notuje się w południowej Azji i Afryce. Szacuje się, że rocznie raka piersi rozpoznaje się u 1,5 miliona kobiet na całym świecie, a około 400 tysięcy umiera.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania.

Na początku XXI wieku wskaźnik jednorocznych przeżyć wynosił 92,8%, zaś pięcioletnich 75% (2000-2002), w kolejnych latach, oba te wskaźniki nieznacznie wzrosły (2003-2015, odpowiednio: 93,2% i 77,2%).

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

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **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 ChPL Herceptin jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:
  - po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana).
  - po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem.
  - w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.
  - w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adjuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza >2 cm średnicy
- w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:
  - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio 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 antracykliny są niewskazane.
  - 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.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, gdyż nie obejmuje wczesnego i przerzutowego raka piersi – w analizowanym przypadku stwierdzono nawrotowego raka piersi (upřednio leczonego trastuzumabem) bez obecności przerzutów.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań odnoszących się do omawianej technologii, co może wynikać z faktu, iż wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Herceptin. Lek zarejestrowany jest we wczesnym stadium raka piersi lub w raku piersi z przerzutami, natomiast wnioskowaną populację stanowią pacjenci ze wznową miejscową po upřednim leczeniu operacyjnym i stosowaniu trastuzumabu po zabiegu oszczędzającym. Odnaleziono jednak wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotów

miejscowych raka piersi, które zalecają po leczeniu miejscowym (operacja chirurgiczna/radioterapia), zastosowanie leczenia systemowego w postaci chemioterapii połączonej z trastuzumabem, nawet jeśli trastuzumab był stosowany wcześniej (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020). Część wytycznych klinicznych oparta jest na dowodach naukowych pochodzących z badań klinicznych, aczkolwiek żadne z tych badań nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (m.in. ze względu na wcześniejsze leczenie czy też obecność przerzutów).

#### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z ChPL Herceptin do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Herceptin należą: 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, zapalenia 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.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Zgodnie z informacją zawartą w streszczeniu EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) lek Herceptin zarejestrowany jest m. in. w leczeniu następujących typów nowotworów:

- rak piersi we wczesnym stadium (gdy rak rozprzestrzenił się w obrębie piersi lub w węzłach chłonnych pod ramieniem, lecz nie w innych częściach organizmu), po zabiegu chirurgicznym, chemioterapii (leki przeciwnowotworowe) i, w stosownym przypadku, radioterapii (leczenie promieniowaniem). Lek można stosować także wcześniej w leczeniu w połączeniu z chemioterapią; W przypadku miejscowo zaawansowanych guzów (w tym guzów zapalnych) lub o średnicy powyżej 2 cm, Herceptin stosuje się przed zabiegiem chirurgicznym w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie po zabiegu chirurgicznym – w monoterapii;
- rak piersi z przerzutami (rak, który rozprzestrzenił się już do innych części organizmu). Lek stosuje się w monoterapii u pacjentek, u których poprzednie leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Lek stosuje się także w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi: z paklitakselem lub docetakselem, lub z inhibitorem aromatazy.

CHMP uznał, że korzyści płynące ze stosowania leku Herceptin przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

EMA uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Herceptin jest pozytywny, aczkolwiek dotyczy to wyłącznie wskazań rejestracyjnych. Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, gdyż nie obejmuje wczesnego i przerzutowego raka piersi – w analizowanym przypadku stwierdzono nawrotowego raka piersi (uprzednio leczonego trastuzumabem) bez obecności przerzutów.

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest brak jakichkolwiek badań odnoszących się do wnioskowanej technologii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

## Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto – koszt ten jest ██████████ niż koszt 3-miesięcznej terapii oszacowany na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ. Należy wskazać, że obecnie refundowane są także produkty lecznicze zawierające trastuzumab w postaci proszku do sporządzenia roztworu do infuzji, których 3-miesięczny koszt zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ jest ██████████ kosztu podanego we wniosku.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w akapicie odnoszącym się do konkurencyjności cenowej.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020.

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące raka piersi HER2-dodatniego ze wznową miejscową rekomendują w pierwszej kolejności leczenie chirurgiczne (radykałną mastektomię) oraz radioterapię. Ponadto podkreśla się korzyści wynikające z zastosowania leczenia systemowego w postaci chemioterapii połączonej z terapią celowaną – trastuzumabem lub trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem. Polskie wytyczne z 2020 roku (PTOK 2020) rekomendują w leczeniu nawrotów miejscowych lub regionalnych u chorych z cechą HER2+ zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w leczeniu uzupełniającym upłynęło więcej niż 12 miesięcy.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.01.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.68.2021.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych oraz raportu nr OT.412.8.2021 Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych