



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.412.8.2021

Data ukończenia: 17 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Registration GmbH) 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. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
DFI	Okres czasu wolny od choroby (ang. disease-free interval)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	Hazard ratio
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	8
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.2. Dodatkowe informacje.....	11
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	12
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	13
6. Konkurencyjność cenowa	16
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	17
8. Piśmiennictwo	18
9. Załączniki.....	19
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.01.2021 r., znak PLD.4530.68.2021.1.AK (data wpływu do Agencji 25.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia przedstawiono dodatkowe informacje na temat populacji docelowej: w 2015 r. zdiagnozowany inwazyjny rak piersi, w 2016 r. leczony operacyjnie, następnie chemioterapia uzupełniająca AC-paklitaksel w połączeniu z trastuzumabem; po chemioterapii radioterapia uzupełniająca i kontynuacja leczenia trastuzumabem (do 06.2017 r.); od 09.2016 r. do 08.2020 r. hormonoterapia uzupełniająca tamoksyfenem; wznowa miejscowa w 08.2020 r., leczona operacyjnie; od 10.2020 uzupełniająca chemioterapia (paklitaksel+karboplatyna) – w planie kontynuacja chemioterapii do 12-18 podań co tydzień w zależności od tolerancji leczenia.

Problem zdrowotny

Rak piersi (ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka; ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. 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. W Polsce jest to najczęściej występujący rodzaj nowotworu złośliwego wśród kobiet (ok. 22% wszystkich nowotworów), odpowiada za ok. 14% zgonów z powodów nowotworowych. Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw raka piersi jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia (źródło: ESMO 2018).

Efektywność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, co może wynikać z faktu, iż wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Herceptin. 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.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące raka piersi HER2-dodatniego ze wznową miejscową rekomendują w pierwszej kolejności leczenie chirurgiczne (radykalną 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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię 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.

Konkurencyjność cenowa

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.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 powyżej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.01.2021 r., znak PLD.4530.68.2021.1.AK (data wpływu do Agencji 25.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Herceptin (trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, fiolka 600 mg, we wskazaniu: rak piersi (ICD10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia przedstawiono dodatkowe informacje na temat populacji docelowej: w 2015 r. zdiagnozowany inwazyjny rak piersi, w 2016 r. leczony operacyjnie, następnie chemioterapia uzupełniająca AC-paklitaksel w połączeniu z trastuzumabem; po chemioterapii radioterapia uzupełniająca i kontynuacja leczenia trastuzumabem (do 06.2017 r.); od 09.2016 r. do 08.2020 r. hormonoterapia uzupełniająca tamoksyfenem; wznowa miejscowa w 08.2020 r., leczona operacyjnie; od 10.2020 uzupełniająca chemioterapia (paklitaksel+karboplatyna) – w planie kontynuacja chemioterapii do 12-18 podań co tydzień w zależności od tolerancji leczenia.

Produkt leczniczy Herceptin (roztwór do wstrzykiwań, fiolka 600 mg) był przedmiotem oceny Agencji: w 2014 r. oceniano wnioski o objęcie refundacją w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie raka piersi – zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie wnioskowanej terapii pod warunkiem włączenia do już istniejącego programu lekowego; w 2017 r. oceniano wniosek o objęcie refundacją w ramach programu lekowego "Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)" – zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie tej terapii.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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.

Źródło: Raport OT.422.116.2020

Epidemiologia

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 mieszkanek 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.

Tabela 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi ICD-10: C50 w Polsce w latach 2015-2017

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C50			Zgony pacjentów z rozpoznaniem C50		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2015	139	18 106	18 245	67	6 319	6 386
2016	149	18 615	18 764	83	6 493	6 576
2017	138	18 529	18 667	71	6 670	6 741

Źródło: Raport OT.422.116.2020

Rokowanie

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

Najważniejsze czynniki wpływające na rokowanie:

- wielkość guza;
- typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości;
- obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny (intrinsic subtype).

Raki bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HT), natomiast ich ekspresja wiąże się z wrażliwością na HT, mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CHT) i lepszym rokowaniem. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy (po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2-) i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

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%).

Źródło: Raport OT.422.116.2020

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Skutkiem następstw raka piersi jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia (źródło: ESMO 2018).

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Herceptin]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Herceptin (trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, fiolka 600 mg
Wnioskowane wskazanie	rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Wczesne stadium raka piersi</u></p> <p>Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> – po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana). – po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem. – 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 <p><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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.

	<ul style="list-style-type: none">- w skojarzeniu z paklitaksem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane.- w skojarzeniu z docetaksem 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. <p>Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2</p>
Wnioskowane dawkowanie	600 mg co 3 tygodnie
Droga podania	podskórnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących trastuzumabu w leczeniu raka piersi (nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych) wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 1.02.2021 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z nawrotowym rakiem piersi (nawrót miejscowy, brak przerzutów regionalnych i odległych), po zabiegu operacyjnym, u których we wcześniejszych liniach leczenia stosowano trastuzumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	trastuzumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące wyłącznie farmakokinetyki i farmakodynamiki, surogatowe punkty końcowe
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, 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 – patrz. rozdz. 2.3). Zgodnie z informacjami przekazanymi przez lekarza prowadzącego *chora nie kwalifikuje się do leczenia celowanego trastuzumabem w programie lekowym z uwagi na fakt, że wcześniej przeszła taką roczną terapię. Aktualny program lekowy dopuszcza możliwość stosowania trastuzumabu uzupełniająco po operacyjnym usunięciu wznowy miejscowej, ale tylko w sytuacji, jeśli tego leku wcześniej nie stosowano.* Odnaleziono jednak wytyczne kliniczne (patrz rozdz. 5) 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 (PTOK 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).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Brak badań.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

- *rak piersi we wczesnym stadium (gdy rak rozprzestrzenił się w obrębie piersi lub w węzłach chłonnych pod ramię, 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.

Źródło: Raport EMA/981900/2011; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/herceptin-epar-summary-public_pl.pdf
(data dostępu: 2.02.2021 r.)

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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 1.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne, wykorzystując słowa kluczowe breast cancer, guidelines, recommendations. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów przedstawiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – W przypadku nawrotów miejscowych i regionalnych należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o intencji radykalnej (II, A). – U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C). – U chorych z nawrotem ograniczonym do piersi, które w ramach pierwotnego leczenia nie zostały poddane SLNB lub limfadenektomii, można wykonać SLNB. W przypadku wcześniejszego zabiegu w obrębie pachy, braku identyfikacji węzła wartowniczego lub stwierdzenia obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych należy wykonać limfadenektomię (III, C). – U chorych poddanych wcześniej RT uzupełniającej na okolicę ściany klatki piersiowej można ponownie zastosować RT na ograniczony obszar (III, C). – U chorych z cechą HR+ w uzupełnieniu leczenia miejscowego należy zastosować HT (II, B). – U chorych z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w leczeniu uzupełniającym upłynęło więcej niż 12 miesięcy (II, B). – Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania radykalnych metod miejscowych (III, C). <p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p>A — Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>C — Wskazania określane indywidualnie</p>
<p>NCCN 2021 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawił potencjalne konflikty interesów¹</p>	<p><u>Leczenie nawrotowego raka piersi ze wznową miejscową (wszystkie zalecenia przypisane są do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – W przypadku wcześniejszej lumpektomii z radioterapią zaleca się przeprowadzenie mastektomii radykalnej z oceną stanu węzłów chłonnych. – Zaleca się zastosowanie leczenia systemowego: adjuwantowej terapii hormonalnej; przedoperacyjnej/adjuwantowej chemioterapii. <p>Zalecenia dotyczące systemowego leczenia chemioterapią opierają się na wynikach badania CALOR, w którym wykazano, że u pacjentów po całkowitej resekcji z odizolowaną wznową miejscową/regionalną, po zastosowaniu adjuwantowej chemioterapii uzyskano poprawę w zakresie DFS (przeżycie wolne od choroby) i OS (przeżycie całkowite). W okresie follow-up, którego mediana wyniosła 4,9 lat, całkowity DFS wyniósł 69% w grupie stosującej chemioterapię względem 57% w grupie nie otrzymującej chemioterapii (HR=0,59; p=0,046). Odsetek pacjentów z 5-letnim OS był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej chemioterapię (88% vs 76%, p=0,024). Korzyści z zastosowania adjuwantowej chemioterapii były najbardziej zauważalne w grupie pacjentów z cechą ER-. Wśród tych pacjentów odsetek chorych z 5-letnim DFS wyniósł 67% w grupie stosującej chemioterapię oraz 35% w grupie nieleczonej chemioterapią (HR=0,32; 95% CI: 0,14; 0,73). U pacjentów ER-dodatnich odsetek chorych z 5-letni DFS</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wyniósł 70% w grupie stosującej chemioterapię oraz 69% w grupie nieleczoney chemioterapią (HR=0,94; 95% CI: 0,47; 1,89), aczkolwiek kobiety te otrzymywały terapię hormonalną.</p> <p>Panel NCCN zaleca, aby pacjenci po lokalnym leczeniu ze wznową miejscową, otrzymywali chemioterapię systemową przez limitowany okres czasu lub terapię hormonalną (szczegółowe schematy postępowania zostały przedstawione poniżej). Panel podkreśla, że istotne jest zindywidualizowanie leczenia pacjentów ze wznową lokalną</p> <ul style="list-style-type: none"> - W przypadku zastosowania adjuwantowej chemioterapii w raku piersi HER2-dodatnim preferowane schematy terapeutyczne to: <ul style="list-style-type: none"> o paklitaksel + trastuzumab o TCH (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab) o TCHP (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab/pertuzumab) - Inne schematy terapeutyczne przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> o docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab o doksorubicyna/cyklofosfamid, następnie paklitaksel + trastuzumab o doksorubicyna/cyklofosfamid, następnie paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab - Pozostałe zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> o doksorubicyna/cyklofosfamid, następnie docetaksel + trastuzumab o doksorubicyna/cyklofosfamid, następnie docetaksel + trastuzumab + pertuzumab <p>Siła zaleceń: 2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów przedstawiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Leczenie raka piersi ze wznową miejscową/regionalną</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Oprócz leczenia miejscowego (operacja i/lub radioterapia), w przypadku braku odległych przerzutów, należy rozważyć terapię systemową (chemioterapia, hormonoterapia i/lub terapia celowana anty-HER2) (I/B) - Chemioterapia po pierwszej wznowie miejscowej lub regionalnej może być zastosowana, gdyż poprawia długoterminowe wyniki u pacjentów ER-ujemnych (I/B) - Należy zastosować hormonoterapię u pacjentów ER-dodatnich ze względu na poprawę długoterminowych wyników (I/B) - Wybór leczenia systemowego zależy od rodzaju guza, wcześniejszego leczenia, okresu czasu wolnego od choroby (DFI, ang. disease-free interval) oraz czynników związanych z pacjentem (chorób towarzyszących, preferencji, itp.) (Opinia eksperta/A) <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</p> <p>III – badania kohortowe prospektywne</p> <p>IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), rekomendacja opcjonalna</p> <p>D – umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</p>

¹ <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=605>

ESMO – European Society for Medical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

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.

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.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 5. Ceny i koszty produktów leczniczych zawierających trastuzumab

Produkt leczniczy	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii* [PLN]	Źródła danych
Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	██████████	██████████	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ*
	CHB ^A : 7 271,78 WLF ^B : 3 812,90	15 251,60	wg Obwieszczenia MZ z dn. 21.12.2020 r.

* wniosek dotyczy 3-miesięcznej terapii, tj. 4 fiolek á 600 mg produktu leczniczego Herceptin (dawkowanie: 600 mg co 3 tygodnie)

^A cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

^B wysokość limitu finansowania

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.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2020	Cardoso, F., et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). <i>Annals of Oncology</i> 31.12 (2020): 1623-1649. https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5 (dostęp: 16.02.2021 r.)
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. NCCN Evidence Blocks. Version 1.2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf (dostęp: 16.02.2021 r.)
PTOK 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

Pozostałe publikacje

ChPL Herceptin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin (data ostatniej aktualizacji przez EMA 27.08.2020 r.)
----------------	--

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	((((((((trastuzumab[Supplementary Concept] OR (trastuzumab[Title/Abstract]) OR (herceptin[Title/Abstract]) OR (Kanjinti[Title/Abstract]) OR (Trazimera[Title/Abstract]) OR (herzuma[Title/Abstract]) OR (ogivri[Title/Abstract]) OR (ontruzant[Title/Abstract]) AND (adjuvant[Title/Abstract]) AND (((breast cancer[MeSH Terms] OR (breast neoplasm[MeSH Terms]) OR ((breast[Title/Abstract] OR (mammary[Title/Abstract]) AND (((neoplasm*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])))) AND (recurrent[Title/Abstract])) Filters: Humans	64