



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.  
w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia  
gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka”**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%.*

**Uzasadnienie**

Chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem jest postępowaniem paliatywnym w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Choć badania kliniczne potwierdzają znamienne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (o 4,6-5,7 mies.) u pacjentów poddawanych chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem w porównaniu z pacjentami poddawanych wyłącznie chemioterapii, jednak koszt leczenia produktem Herceptin jest bardzo wysoki (wzrost kosztów całkowitych terapii jednego chorego o ok. ██████████ zł). Rada rekomenduje zatem finansowanie trastuzumabu w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia jego ceny o 50%.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu raka żołądka” nr AOTM-OT-431-1.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny**

Rak żołądka (kod ICD-10: C16) to pierwotny nowotwór złośliwy powstający zazwyczaj w zmienionej zapalnie błonie śluzowej żołądka. Wśród przyczyn zapalenia wymienia się czynniki genetyczne oraz środowiskowe, ważną rolę odgrywa też zakażenie *H. pylori*. Rak żołądka jest najczęściej występującym (w ok. 90% przypadków) nowotworem żołądka. Jego objawy występują późno, zazwyczaj już w stadium zaawansowanym. Należą do nich: zmniejszenie masy ciała i niedożywienie, brak łaknienia, wymioty, stały ból w nadbrzuszu, czasem wyczuwalny palpacyjnie guz. Usunięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze, około 90% pacjentów przeżywa pięć lat; w przypadku raka zaawansowanego przeżywalność ta wynosi 10-15%. U ok. 6-35% pacjentów z rakiem żołądka występuje nadekspresja HER2, białka należącego do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu, które występują powszechnie na komórkach prawidłowego nabłonka. Nadekspresja lub amplifikacja HER2 jest przyczyną nadmiernego, gwałtownego wzrostu, podziału, przetrwania i migracji komórek nowotworowych, powodujących szybki rozrost guza i powstawanie przerzutów.<sup>2</sup>

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na raka żołądka w Polsce w 2008 r. wyniosła 5 103. Nie odnaleziono jednoznacznych danych epidemiologicznych na temat częstości występowania nadekspresji HER2 w Polsce. Według ekspertów i analiz wnioskodawcy liczbę



pacjentów, kwalifikujących się do leczenia trastuzumabem, szacuje się na od 100 do 350 osób rocznie.<sup>1</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Obecnie w Polsce w przypadku raka żołądka stosuje się głównie leczenie operacyjne, tj. wycięcie całego (lub prawie całego) żołądka wraz z usunięciem możliwie jak największej liczby węzłów chłonnych. Chemioterapia jako leczenie uzupełniające po przebytej operacji wzbudza kontrowersje. Niemniej dopuszcza się stosowanie chemioterapii w leczeniu skojarzonym w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w stopniu III i IV oraz warunkowo w stopniu II. Stosuje się schematy chemioterapii zawierające analogi platyny (cisplatynę lub oksaliplatynę), fluoropirymidynę (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz epirubicynę lub docetaksel, irynotekan i folinian wapnia. Chemioterapia wyłączna lub w skojarzeniu z trastuzumabem jest postępowaniem paliatywnym.<sup>1,2</sup>

W rekomendacjach dotyczących leczenia zaawansowanego raka żołądka Polskiej Unii Onkologii (2009 r.)<sup>2</sup>, Cancer Care Ontario (2010 r.)<sup>3</sup>, National Comprehensive Cancer Network (2009 r.)<sup>4</sup> oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2006 r.)<sup>5</sup> nie odnieszono się do zastosowania trastuzumabu. Według rekomendacji European Society for Medical Oncology (2010 r.)<sup>6</sup> u pacjentów z nadekspresją HER2, ocenioną immunohistochemicznie lub na podstawie testu FISH, do chemioterapii złożonej z cisplatyny i fluoropirymidyny należy rozważyć dodanie trastuzumabu.

Herceptin jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.<sup>1</sup>

### **Opis świadczenia**

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2), hamując proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2. Przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Leczenie trastuzumabem powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej. Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała, dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.<sup>7</sup>

W dniu 28 sierpnia 2000 r. European Medicines Agency (EMA) dopuściła preparat Herceptin do obrotu w całej Unii Europejskiej we wskazaniach: rak piersi z przerzutami i wczesne stadium raka piersi. W styczniu 2010 r. EMA rozszerzyła pozwolenie o nowe wskazanie: rak żołądka z przerzutami. Trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Trastuzumab powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami hybrydyzacji in situ z użyciem srebra (SISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub testu immunohistochemicznego (IHC3+).<sup>1,7</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Celem analizy klinicznej, dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, była ocena skuteczności klinicznej trastuzumabu, stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią: cisplatyną oraz kapecytabiną (TCK) lub 5-fluorouracylem (TCF) w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią: cisplatyną + epirubicyną + folinianem wapnia + 5-fluorouracylem (PELF) lub docetakselem + cisplatyną + 5-fluorouracylem (DCF) u chorych z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej. Z powodu braku badań porównujących bezpośrednio i pośrednio wymienione, najczęściej stosowane w Polsce schematy, do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (RCT), będące wieloośrodkową próbą kliniczną III fazy, porównujące TCK lub TCF względem schematów: cisplatyna z kapecytabiną (CK) lub cisplatyna z 5-fluorouracylem (CF).<sup>8</sup> Do analizy włączono także trzy opracowania wtórne, spośród których dwa opierały się na wymienionym

RCT.<sup>9,10,11</sup> Podmiot odpowiedzialny przeanalizował także cztery badania porównujące ze sobą różne schematy chemioterapii bez skojarzenia z trastuzumabem, których Rada ich nie rozpatrywała.

Na podstawie wykonanej analizy stwierdzono przewagę trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią nad samą chemioterapią w następujących punktach końcowych:

- czas przeżycia całkowitego - HR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,91), p=0,0046,
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby - HR=0,71 (95% CI: 0,59; 0,85), p=0,0002,
- czas do wystąpienia progresji choroby - HR=0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), p=0,0003,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie - HR=0,54 (95% CI: 0,40; 0,73), p<0,0001,
- brak odpowiedzi na leczenie - RR=0,81 (95% CI: 0,70; 0,92), NNT=7 (95% CI: 5; 21), p=0,002,
- brak częściowej odpowiedzi na leczenie - RR=0,86 (95% CI: 0,76; 0,97), NNT=10 (95% CI: 6; 52), p=0,018,
- brak kontroli choroby - RR=0,69 (95% CI: 0,52; 0,91), NNT=10 (95% CI: 6; 40), p=0,011.

Pomiędzy ocenianymi grupami nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w braku całkowitej odpowiedzi na leczenie, braku stabilizacji choroby oraz ogólnej jakości życia. Przeglądy systematyczne potwierdziły skuteczność chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. W jednym przeglądzie zwrócono jednak uwagę, że ze względu na krótki okres leczenia oraz możliwy brak reprezentatywności próby wyniki te należy traktować z ostrożnością.<sup>11</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonego RCT oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>7,8</sup>

W RCT stwierdzono istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie leczonej trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią niż grupie leczonej samą chemioterapią odnośnie do: biegunki, biegunki w 3 lub 4 stopniu nasilenia, zapalenia jamy ustnej, zapalenia śluzówki (błony śluzowej), zapalenia nosogardzieli, dreszczy, utraty masy ciała oraz zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: w częstości występowania działań niepożądanych ogółem, w 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkich, prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia i prowadzących do śmierci w ciągu 60 dni, w częstości wycofywania pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w ryzyku wymiotów, neutropenii, neutropenii 3. lub 4. stopnia nasilenia, gorączki w przebiegu neutropenii 3. lub 4. stopnia nasilenia oraz trombocytopenii.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanie trastuzumabu powoduje bardzo często ( $\geq 10\%$ ) m.in: gorączkę neutropeniczną, drżenia, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia serca i zaburzenia ciśnienia, duszności, biegunkę, wymioty, nudności, bóle brzucha, rumień, wysypkę, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból, gorączkę. Pozostałe działania niepożądane występujące często ( $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ ), niezbyt często ( $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ) irzadko ( $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ) znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>7</sup>

W sierpniu 2005 r. Food and Drug Administration (FDA) wydało ostrzeżenie dotyczące kardiotoxyczności trastuzumabu.<sup>12</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania schematu TCK lub TCF w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, względem komparatorów: schematu PELF lub DCF. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie czasowym równym średniej liczbie cykli leczenia w poszczególnych referencyjnych badaniach klinicznych, czyli 8 cykli (5,5 miesiąca) dla TCK lub TCF, 4 cykle (2,8 miesiąca) dla schematu PELF oraz 6 cykli (4,1 miesiąca) dla schematu DCF. Uwzględniono koszt substancji czynnych stosowanych w terapii I rzutu, koszt podania chemioterapii oraz koszt leczenia działań niepożądanych związanych z terapią I rzutu. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie analizowanego schematu, jak również brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, nie wykonano analizy kosztów-efektywności, a jedynie zestawienie kosztów i konsekwencji. Nie przyjęto horyzontu czasowego obejmującego czas do zgonu, pomimo że w przypadku ocenianej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Ponadto pominięto niektóre zasoby, które mogą być istotne z punktu widzenia płatnika

publicznego, np. zasoby związane z wykonywaniem testów w kierunku nadekspresji HER2 oraz monitorowaniem pacjentów w kierunku zdarzeń sercowych.

Wyniki analizy kosztów i konsekwencji:

Parametr	TCF	TCK	PELF	DCF
Mediana przeżycia całkowitego [mies.]	13,8	13,8	8,1	9,2
Mediana przeżycia wolnego od progresji [mies.]	6,7	6,7	-	-
Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby [mies.]	7,1	7,1	4,7	5,6
Koszt substancji czynnej i podania/cykl [zł]	██████ (1 cykl) ██████ (kolejne cykle)	██████ (1 cykl) ██████ (kolejne cykle)	██████	██████
Średnia liczba cykli	8	8	4	6
Koszt leczenia działań niepożądanych* [zł]	439,88	439,88	-	2 801,95

\* biegunki w przypadku TCF, TCK; biegunki, neutropenii i leukopenii w przypadku DCF

Różnica kosztów terapii jednego chorego w jednym cyklu w porównywanych schematach leczenia:

Porównywane schematy chemioterapii	Koszt /cykl [zł]
TCF vs. PELF 1 cykl /kolejne cykle	██████ / ██████
TCK vs. PELF 1 cykl /kolejne cykle	██████ / ██████
TCF vs. DCF 1 cykl /kolejne cykle	██████ / ██████
TCK vs. DCF 1 cykl /kolejne cykle	██████ / ██████

Różnica całkowitych kosztów terapii jednego chorego w porównywanych schematach leczenia:

Porównywane schematy chemioterapii	Różnica kosztu całkowitego [zł]	Różnica mediany przeżycia całkowitego [mies.]
TCF vs. PELF	██████	5,7
TCK vs. PELF	██████	5,7
TCF vs. DCF	██████	4,6
TCK vs. DCF	██████	4,6

Celem analizy wpływu na budżet była ocena konsekwencji finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin, stosowanego z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną oraz cisplatyną (TCK lub TCF), w ramach programu terapeutycznego NFZ, w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której trastuzumab nie jest finansowany ze środków publicznych. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym. Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM, zawiera jednak pewne ograniczenia.<sup>1</sup> Założenie o braku finansowania ze środków publicznych trastuzumabu nie jest zgodne ze stanem faktycznym, gdyż jest on finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Nie podano uzasadnienia, na jakiej podstawie przy oszacowaniu populacji docelowej, w ramach wariantu maksymalnego i minimalnego, przyjęto założenie, że poszczególne odsetki pacjentów będą większe lub mniejsze o 5% w porównaniu do odsetków w wariancie podstawowym. W analizie pominięto też koszty, które mogą być istotne z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. koszty związane z wykonywaniem testów w kierunku nadekspresji HER2 oraz koszty monitorowania pacjentów w kierunku zdarzeń sercowych.

Oszacowane w analizie koszty inkrementalne TCF lub TCK w pierwszym roku finansowania to ok. ██████ zł w wariancie podstawowym (od ██████ do ██████ zł w wariantach minimalnym i maksymalnym), ok. ██████ zł w drugim roku (██████-██████ zł) i ok. ██████ zł (██████-██████) w roku trzecim. Z danych przekazanych przez Prezesa NFZ wynika, że w 2009 i 2010 r. największe

wydatki, tj. odpowiednio 6,7 mln zł i prawie 4 mln zł, odnotowano w ramach finansowania trastuzumabu we wskazaniu rak sutka. Wydatki płatnika przeznaczone na finansowanie trastuzumabu w leczeniu raka żołądka wyniosły ponad 1,5 mln zł w 2010 r. Do listopada 2011 r. na finansowanie trastuzumabu NFZ przeznaczył 6,4 mln zł, w tym 4,4 mln PLN dla wskazania rak żołądka. Produkt Herceptin jest refundowany w Czechach, Słowenii, Słowacji i Szwecji.<sup>1</sup> Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje odnoszące się do finansowania produktu leczniczego ze środków publicznych z Francji<sup>13</sup>, Wielkiej Brytanii<sup>14</sup> i Belgii<sup>15</sup> oraz jedna negatywną ze Szkocji<sup>16</sup>.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

### Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu raka żołądka” nr AOTM-OT-43-1. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, listopad 2011
2. Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r.
3. MacKenzie M, Spithoff K, Jonker D, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Systemic therapy for advanced gastric cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario. 2010; Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-26
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Gastric Cancer, V.2.2009
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. 2006
6. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 2010; 21 (Suppl. 5): v50–v54
7. European Medicines Agency. Herceptin (trastuzumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. (dostęp 19.11.2011) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human\\_med\\_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true)
8. Bang YJ. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, openlabel, randomised controlled trial. Published online 2010 (dostęp 18.11.2011) [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
9. Wagner AD et. Al. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). *The Cochrane Library* 2010; Issue 3
10. Croxtall JD et. al. Trastuzumab In HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer. *Drugs* 2010; 70 (17): 2259-2267
11. Schott G et.al. Trastuzumab (Herceptin®) in addition to standard chemotherapy as first-line therapy for advanced gastric cancer”. *Horizon Scanning in Oncology* Nr. 012, Ludwig Boltzman Institute, Vienna, 2010
12. Food Drug and Administration, 31.08.2005 (dostęp 23.11.2011) <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm151512.htm>
13. Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/1 flacon de 15 ml (CIP: 562 103-7). 2011
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. 2010; NICE technology appraisal guidance 208
15. Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité'. Décision(s) ministérielle(s): Code INAMI : 00368596, HERCEPTIN 150 mg. 2010
16. Scottish Medicines Consortium. Re-submission: trastuzumab 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®). SMC No. (623/10). 2011