



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Herceptin® (trastuzumab)
w leczeniu raka żołądka
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-1

Warszawa, listopad 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED].

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. [REDACTED];

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[REDACTED]

2. [REDACTED].

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny.....	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	8
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	8
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	9
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	9
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	10
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	10
2.3.1.	Interwencje	10
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	10
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	11
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	11
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	11
2.3.1.5.	Dotyychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	12
2.3.2.	Komparatory	12
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	12
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię.....	12
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	12
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	12
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	13
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	13
3.	Opinie ekspertów	14
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	16
4.1.	Rekomendacje kliniczne	16
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	18
5.	Finansowanie ze środków publicznych	21
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	21
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	22
6.1.	Analiza kliniczna	22
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	22
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	22
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	23
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	23
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	23
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	29

6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	30
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	30
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	34
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	39
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	39
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	39
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	39
6.2.3.1.	Informacje z raportu	39
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	44
6.3.1.	Metodologia oceny	44
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	44
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	45
6.3.3.1.	Informacje z raportu	45
6.3.3.2.	Informacje z innych źródeł	53
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	54
7.	Podsumowanie	56
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	56
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	56
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	56
8.	Piśmiennictwo/Załączniki.....	60

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2011-03-03 (MZ-PL-460-8365-393/GB/11)

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2011-11-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)
nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia
nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku
nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku
nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

trastuzumab (Herceptin®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

rak żołądka

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Roche Polska Sp. z o. o.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA (cisplatyna)
2. F.HOFFMANN LA ROCHE LTD, SZWAJCARIA; EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA; MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY; ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA; CN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA; (fluorouracyl).....
3. ROCHE REGISTRATION LTD, WIELKA BRYTANIA (kapecytabina).....

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust.1a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z póź. zm.) w przedmiocie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trastuzumabu we wskazaniu rak żołądka, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-393/GB/1), z dnia 3 marca 2011r. [AW-1]

Dnia 18 października do Agencji Oceny Technologii Medycznych wpłynęło pismo Ministerstwa Zdrowia przekazujące projekt terapeutycznego programu zdrowotnego, obejmującego leczenie raka żołądka przy zastosowaniu substancji czynnej herceptyna w prośbą o ewentualne wykorzystanie, (pismo znak MZ-PLA-460-12508-10/GB/11 z dnia 17.10.2011r.). [AW-42]

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C16. Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka. Zazwyczaj powstaje w zmienionej zapalnie błonie śluzowej. Przewlekłe zapalenie będące źródłem nowotworu prowadzi do zaniku błony śluzowej i rozwoju w niej zmian meta plastycznych. Wśród przyczyn zapalenia wymienia się czynniki genetyczne oraz środowiskowe, ważną rolę odgrywa też zakażenie H. pylori. Proces od momentu zakażenia do powstania inwazyjnego raka żołądka trwa co najmniej 30 lat. W przypadku raka połączenia przełykowo-żołądkowego karcinogeneza może zacząć się w błonie śluzowej niezmienionej zapalenie. Ogólnie raka żołądka dzieli się na wczesnego, (tj. obejmującego jedynie błonę śluzową, ewentualnie podśluzową, nienaciekającego błony mięśniowej ściany żołądka) oraz raka zaawansowanego.¹ Spośród wszystkich nowotworów żołądka najczęściej występuje rak (ok. 90% przypadków), który wywodzi się z komórek nabłonka gruczołowego żołądka. [AW-7]

Objawy: występują późno, zazwyczaj już w stadium raka zaawansowanego. Należą do nich:

- zmniejszenie masy ciała i niedożywienie,
- brak łaknienia,
- wymioty,
- stały ból w nadbrzuszu,
- czasem wyczuwalny palpacyjnie guz.

Rozpoznanie: rozpoznanie ustala się na podstawie stwierdzenia raka w badaniu histologicznym wycinków pobranych podczas endoskopii. Z podejrzanych zmian pobiera się wiele wycinków, przy czym ujemny wynik badania histologicznego nie stanowi podstawy do wykluczenia rozpoznania raka. W takich przypadkach badanie należy powtórzyć.

Leczenie: stosuje się głównie leczenie operacyjne: wycięcie całego (lub prawie całego żołądka) wraz z usunięciem możliwie jak największej liczby węzłów chłonnych. Chemioterapia: jako leczenie uzupełniające po przebytej operacji wzbudza kontrowersje¹. Podkreśla się, że leczenie uzupełniające nie może zastąpić leczenia chirurgicznego. Niemniej dopuszcza się stosowanie chemioterapii w leczeniu skojarzonym w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w stopniu III i IV (do wystąpienia progresji lub objawów toksycznych) oraz warunkowo w stopniu II (tj. gdy naciek raka zbiega się z linią cięcia, jeśli usunięto mniej niż 6 węzłów chłonnych; lub gdy stwierdzono niekorzystne cechy histologiczne nowotworu). [AW-7]

¹ A. Szczeklik, „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010”

Rokowanie: usunięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze, około 90% pacjentów przeżywa 5 lat. W przypadku raka zaawansowanego przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15%. O rokowaniu decyduje rozległość usuniętej zmiany, głębokość nacieku i liczba zajętych węzłów chłonnych.¹

HER2-dodatni nowotwór występuje u ok. 6-35% pacjentów z rakiem żołądka. Białko HER2 (p185) należy do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu, które występują powszechnie na komórkach prawidłowego nabłonka. HER2 jest receptorem kinazy tyrozynowej i kodowane jest przez gen znajdujący się na chromosomie 17q21. Nadekspersja i/albo amplifikacja HER2 jest przyczyną nadmiernego, gwałtownego wzrostu, podziału, przetrwania i migracji komórek nowotworowych, powodując szybki rozrost guza i powstawanie przerzutów.

Wycinki biopsji guza powinny być dokładnie, rutynowo badane w kierunku obecności HER2, przy użyciu testów immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). Zgodność pomiędzy obydwoma testami obserwowano w przypadku 93,5% próbek. Testy powinny być przeprowadzane w specjalistycznych laboratoriach zapewniających wiarygodność metod diagnostycznych.

[AW-3]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	Dr hab. med. Piotr Potemski
przedwczesny zgon	x	x
niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	
niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	x	x
przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	
obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej	x	

Uzasadnienie:

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski

„Rak żołądka powoduje wszystkie – spośród wymienionych – następstwa.” [AW-4]

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC03

Mechanizm działania: Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, który łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2.

Badania mające na celu określenie częstości występowania nadekspresji HER2 w raku żołądka z wykorzystaniem badań immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) wykazały dużą zmienność w tym zakresie z wartościami od 6,8% do 34,0% dla IHC oraz 7,1% do 42,6% w przypadku FISH. W celu zapewnienia dokładności i powtarzalności wyników, testy powinny być przeprowadzane w specjalistycznych laboratoriach zapewniających wiarygodność metod diagnostycznych.

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Leczenie produktem Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej

Dawkowanie i sposób podania:

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej. Pacjenci z rakiem żołądka z przerzutami powinni być leczeni produktem Herceptin do progresji choroby.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono dawki produktu Herceptin. Pacjenci mogli kontynuować leczenie w czasie trwania odwracalnej, wywołanej chemioterapią, mielosupresji, powinni być jednakże, w tym czasie, uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii.

W przypadku pominięcia podania dawki o tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg). Nie czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące (odpowiednio schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane zgodnie z pierwotnym harmonogramem.

W przypadku pominięcia podania dawki o więcej niż tydzień, należy zastosować ponownie dawkę nasycającą produktu Herceptin przez około 90 minut (schemat tygodniowy: 4 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg). Następne dawki podtrzymujące produktu Herceptin (odpowiednio schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane (schemat tygodniowy: co tydzień; schemat trzytygodniowy: co trzy tygodnie) od tego czasu. [AW-5]

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	Dr hab. med. Piotr Potemski
ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		
zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x
poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		

Uzasadnienie:

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski

„Chemioterapia wyłączna lub w skojarzeniu z trastuzumabem jest paliatywnym postępowaniem (wydłużenie czasu przeżycia).” [AW - 4]

Dr hab. med. Piotr Potemski

„Oceniana technologia istotnie wydłuża czas przeżycia. Dzięki niej wyleczenie nie jest możliwe.” [AW -41]

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

„Schemat leczenia złożony z trastuzumabu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (cisplatyna + fluorouracyl lub cisplatyna + kapecytabina) należy porównywać z **wyłączną chemioterapią** według schematu z udziałem **cisplatyny i fluorouracylu lub cisplatyny i kapecytabiny.**” [AW - 4]

„Trójlewkowe schematy chemioterapii zawierające analog platyny (cisplatynę lub oksaliplatynę), fluoropirymidynę (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz epirobicynę lub docetaksel; schematy chemioterapii zawierające irynotekan, fluorouracyl i folinian wapniowy; dwulewkowa chemioterapia skojarzeniem cisplatyny z fluoropirymidyną.” [AW-41]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według analiz wnioskodawcy:

„Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów przyjęto, że rzeczywista liczba zachorowań na raka żołądka wynosi 5 103 osób rocznie (dane z 2008 roku). Gruczolakorak występuje u 95% pacjentów – 4 848 osób, z czego połowa pacjentów ma postać przerzutową (2 424 osób). Dodatkowo, spośród chorych z gruczolakorakiem żołądka postać miejscowo-zaawansowaną ma 40% pacjentów (1 939 osób), z czego u 60% występuje postać rozsiana (1 163 osób). Terapię I rzutu stosuje się u 70% chorych (2 511 osób = 70% * (2 424 + 1 163)). Założono, że w roku 1., 2. oraz 3. badanych pod kątem HER będzie odpowiednio 65% (1 632 osób), 70% (1 758 osób) oraz 75% (1 883 osób) pacjentów. Nadekspresję genu HER2 (subpopulacja IHC2+/FISH+ lub IHC3+) obserwuje się u 14% pacjentów. W związku z powyższym populację docelową w roku 1., 2. oraz 3. stanowi odpowiednio 229, 246 oraz 264 chorych.” [AW- 6]

Według stanowisk eksperckich:

„Zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluorouracyl lub kapecytabina) u chorych na uogólnionego gruczolakoraka żołądka z nadekspresją białka HER2 w Polsce może być rozważane u około 600 chorych rocznie. Wymieniona liczba chorych została oszacowana na podstawie:

- liczba zachorowań – około 5200 rocznie;
- liczba chorych w stadium pierwotnego uogólnienia – około 2600 rocznie (około 50% wszystkich zachorowań);
- liczba chorych w stadium wtórnego uogólnienia po resekcji – około 1000 rocznie (około 20% wszystkich zachorowań);
- liczba chorych w stadium uogólnienia łącznie – około 3600 rocznie;
- liczba chorych w stadium uogólnienia z nadekspresją białka HER2 – około 700 chorych (około 20% wszystkich chorych);
- liczba chorych w stadium uogólnienia z nadekspresją białka HER2 i wskazaniami do leczenia zgodnie z kryteriami kwalifikacji do udziału w programie (punkt 2) – około 350.” [AW-4]

„W roku 2009 według Krajowej Bazy Danych Nowotworowych (www.onkologia.org.pl) na raka żołądka (C16) zmarło nieco ponad 5 tys. osób. Można przyjąć, że maksymalnie taka populacja ma przerzutowe stadium choroby. Nadekspresja HER2 oceniona immunohistochemicznie na 3+ dotyczy około 10% chorych (szacunek na podstawie analizy danych pochodzących z badania rejestracyjnego ToGA; Bang i WSP. Lancet 2010; 376: 687). Szacunkowo, do chemioterapii z wykorzystaniem cis platyny i fluoropirymidyny kwalifikuje się nie więcej niż 200-250 osób rocznie i to przy założeniu, że u wszystkich chorych na raka żołądka będzie dokonywana ocena ekspresji HER2. W praktyce, liczba ta raczej powinna zawierać się pomiędzy 100 a 200 osobami rocznie. Należy też zauważyć, że zachorowalność na raka żołądka maleje.” [AW-4]

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt Herceptin [trastuzumab] został zarejestrowany centralnie w EMA.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 28 sierpnia 2000r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 września 2010

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/00/145/001

W styczniu 2010 roku EMA rozszerzyła pozwolenie o nowe wskazanie: rak żołądka z przerzutami. [AW-5]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami (MBC - Metastatic Breast Cancer)

Herceptin jest wskazany w leczeniu 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. 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.

Wczesne stadium raka piersi (EBC - Early Breast Cancer)

Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia pacjentów z HER2—dodatnim rakiem piersi:

- po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) (patrz punkt 5.1.).

- po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem.

- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.

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 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Rak żołądka z przerzutami (MGC – Metastatic Gastric Cancer)

Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Herceptin 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 SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny. [AW-5]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Rak żołądka. [AW-1]

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

- Pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem żołądka z nadekspresją białka HER2. [AW-4];

- Pacjenci z rakiem żołądka w przerzutowym stadium, z nadekspresją HER2 ocenioną immunohistochemicznie na 3+, kwalifikujący się do chemioterapii z wykorzystaniem cisplatyny i fluoropirymidyny. [AW-41]

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy trastuzumab (Herceptin®) do chwili obecnej nie był poddawany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych.

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

- „W Polsce leczenie uogólnionego gruczolaka żołądka polega na chemioterapii – stosowane są wielolekowe schematy (cisplatyna + fluorouracyl, cisplatyna + kapecytabina, cisplatyna + fluorouracyl lub kapecytabina + epirubicyna, cisplatyna + fluorouracyl + docetaksel) lub monoterapia fluoropirymidyną (fluorouracyl lub kapecytabina). Najczęściej stosowany jest schemat z udziałem cisplatyny i fluorouracylu lub monoterapia fluorouracylem (chorzy w gorszym stanie sprawności i z innymi czynnikami ograniczającymi stosowanie wielolekowej chemioterapii).” [AW-4];
- „Trójlekowe schematy chemioterapii zawierające analog platyny (cis platynę lub oksaliplatinę), fluoropirymidynę (Fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz epirubicynę lub docetaksel; schematy chemioterapii zawierające irynotekan, Fluorouracyl i wolinian wapniowy; dwulejkowa chemioterapia skojarzeniem cis platyny z fluoropirymidyną.” [AW-41]

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię

- „Schemat leczenia złożony z chemioterapii (cisplatyna + fluorouracyl lub cisplatyna + kapecytabina) w skojarzeniu z trastuzumabem może zastąpić – u części chorych na uogólnionego gruczolaka żołądka (chorzy z nadekspresją białka HER2) – wyłączną chemioterapię (najczęściej stosowany schemat – cisplatyna + fluorouracyl lub kapecytabina).” [AW-4]
- „Trójlekowe schematy chemioterapii zawierające analog platyny (cis platynę lub oksaliplatinę), fluoropirymidynę (Fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz epirubicynę lub docetaksel; schematy chemioterapii zawierające irynotekan, Fluorouracyl i wolinian wapniowy; dwulejkowa chemioterapia skojarzeniem cisplatyny z fluoropirymidyną.” [AW-41]

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

- „Najtańszą technologią stosowaną w leczeniu uogólnionego gruczolaka żołądka jest obecnie chemioterapia według schematu z udziałem cisplatyny i fluorouracylu lub kapecytabiny.” [AW-4];
- „Prawdopodobnie cis platyna z fluorouracylem”. [AW-41]

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

- „Schemat leczenia złożony z chemioterapii (cisplatyna + fluorouracyl lub cisplatyna + kapecytabina) w skojarzeniu z trastuzumabem należy porównywać z wyłączną chemioterapią według schematu z udziałem cisplatyny i fluorouracylu lub kapecytabiny.” [AW-4];

- „Skojarzenie epirubicyny, oksaliplatyny i kapecytabiny (Cunningham i WSP. N Engl J Med. 2008; 354:36) lub skojarzenie cis platyny, Fluorouracyl i docetakselu (Van Cutsem i WSP. J Clin Oncol 2006; 24: 4991) [AW-41].

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

- „Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2011 roku zalecają u chorych na uogólnionego gruczolakoraka żołądka z nadekspresją białka HER2 stosowanie chemioterapii (cisplatyna + fluorouracyl lub cisplatyna + kapecytabina) w skojarzeniu z trastuzumabem” [AW-4];
- „Schematy chemioterapii zawierające analog platyny (cis platynę lub oksaliplatynę), fluoropirymidynę (Fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz epirubicynę np. EOX, ECF, ECX; schemat chemioterapii zawierający cis platynę, Fluorouracyl i docetaksel (DCF); schemat chemioterapii zawierający irynotekan, Fluorouracyl i wolinian wapniowy (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011 w druku) [AW-41].

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna AOTM nie wydała dotychczas stanowisk w sprawie finansowania preparatu trastuzumab (Herceptin®) w leczeniu pacjentów z rakiem żołądka, jak również w innych wskazaniach.

Na stronie internetowej AOTM odnaleziono rekomendację Rady Konsultacyjnej wydaną w sprawie zasadności finansowania kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (Uchwała nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r.):

„Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie rekomendacji: kapecytabina ma podobną do 5-fluorouracylu skuteczność kliniczną, ale mniej działań ubocznych i może być podawana doustnie. U części pacjentów z rakiem żołądka może stanowić użyteczną alternatywę dla 5-fluorouracylu, ale ze względu na znaczną toksyczność powinna być stosowana na zlecenie i pod nadzorem onkologów klinicznych.”

3. Opinie ekspertów

„Finansowanie z publicznych środków trastuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluorouracyl lub kapecytabina) – jest uzasadnione w przypadku chorych na raka żołądka wcześniej nie poddawanych leczeniu z powodu uogólnienia nowotworu, u których stwierdzono:

- utkanie gruczolaka;
- uogólnienie choroby (obecność przerzutów odległych);
- nadekspresję białka HER2 (odczyn immunohistochemiczny – 3+);
- stopień sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO/ECOG;
- przynajmniej jedną zmianę możliwą do zmierzenia w celu przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia;
- wartość frakcji wyrzutu lewej komory wynoszącą 50% lub więcej i nieobecność istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego;

odpowiednie wskaźniki czynności szpiku (stężenie hemoglobiny – przynajmniej 10,0 g/dl, liczba granulocytów obojętnochłonnych – $1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek – $150 \times 10^9/l$), nerek (stężenie kreatyniny – prawidłowe lub klirens kreatyniny – przynajmniej 50ml/minutę) i wątroby (stężenie bilirubiny – niższe lub równe 1,5 x górna granica normy, aktywność transaminaz – niższa lub równa 1,5 x górnej granicy normy).” [AW- 4]

„Leczenie trastuzumabem skojarzonym z chemioterapią cisplatyną i fluoropirymidyną powinno być finansowane ze środków publicznych u chorych na przerzutowego raka żołądka wyłącznie z nadekspresją receptora HER2 stwierdzoną w badaniu immunohistochemicznym (odczyn na 3+). Amplifikacja genu jest mało wartościowym czynnikiem predykcyjnym, a skuteczność terapii trastuzumabem jest w tej grupie niezbyt duża. Nie ma więc potrzeby weryfikowania odczynów immunohistochemicznych określonych na 2+ przy pomocy FISH – chorzy z amplifikacją genu HER2 bez ekspresji ocenionej na 3+ nie powinni otrzymywać ocenianego leku.” [AW-41].

Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Finansowanie z publicznych środków trastuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluorouracyl lub kapecytabina) – u chorych na uogólnionego (obecność przerzutów odległych) gruczolaka żołądka z nadekspresją białka HER2 (odczyn immunohistochemiczny – 3+) jest uzasadnione, ponieważ w badaniu III fazy stwierdzono w porównaniu do wyłącznej chemioterapii:

- znamienne wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w przypadku chorych z nadekspresją HER2 (mediana – odpowiednio – 17,9 i 12,3 miesiąca, zmniejszenie względnego ryzyka zgonu – 42%);
- znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku chorych z nadekspresją HER2 (mediana – odpowiednio – 7,6 i 5,5 miesiąca, zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby – 36%);
- znamienne zwiększenie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w przypadku całej populacji chorych w badaniu (odpowiednio – 47,3% i 34,5%);

Częstość niepożądanych działań w stopniach 3. i 4. – w związku z leczeniem – w porównywanych grupach chorych nie różniła się znamienne, aczkolwiek występowanie niepożądanych działań było nieco częstsze w grupie chorych otrzymujących trastuzumab (nie opublikowano wyników porównawczej oceny jakości życia chorych w badaniu).” [AW- 4]

„Dzięki dołączeniu trastuzumabu do chemioterapii zawierającej cis platynę i fluoropirymidynę uzyskano wyraźne i klinicznie istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych z nadekspresją HER2 ocenioną immunohistochemicznie na 3+ (mediana 17,9 v. 12,3 mies.).

Istnieje zdefiniowany molekularny czynnik predykcyjny (HER2), który jest łatwy do oznaczenia przy użyciu dobrze walidowanego i komercyjnie dostępnego testu immunohistochemicznego.

Objawy niepożądane wynikające z dodania trastuzumabu do chemioterapii są w pełni akceptowalne.” [AW-41].

Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Nie dotyczy (założenie – ograniczenie populacji w programie do chorych z nadekspresją HER2 (odczyn immunohistochemiczny – 3+) oraz pozostałych kryteriów kwalifikacji.” [AW- 4]

„Skojarzenie cis platyny z fluoropirymidyną może być uznane w świetle wyników meta analizy (Wagner i WSP. J Clin Oncol 2006; 24: 2903) za nieco mniej skuteczne od chemioterapii trójlekowej zawierającej dodatkowo antracyklinę.” [AW-41]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Polska Unia Onkologii 2009

W leczeniu zaawansowanego raka żołądka zalecane są następujące sposoby postępowania:

- **leczenie chirurgiczne:** prawie całkowita resekcja żołądka z wycięciem węzłów chłonnych w zakresie D2 (rak zaawansowany T2-3, N i M0), całkowita resekcja żołądka z wycięciem węzłów chłonnych (rak zaawansowany T2-3), wielonarządowa resekcja potencjalnie lecznicza (rak zaawansowany T4 i M0), resekcja paliatywna (rak zaawansowany M1 i ryzyko wystąpienia krwawienia lub niedrożności spowodowanej zwężeniem w okolicy wpustu lub odźwiernika). Przy stwierdzonym rozsiewie i braku zagrożenia krwawieniem lub niedrożności górnego odcinka przewodu pokarmowego nie ma wskazań do wykonywania paliatywnej resekcji.

- **leczenie paliatywne:** leczenie objawowe (ewentualnie paliatywna chemioterapia) u chorych z rozsiewem nowotworu (M1) bez objawów dysfagii w przebiegu zwężenia wpustu lub bez objawów zwężenia odźwiernika.

-leczenie skojarzone:

- u chorych w stopniu zaawansowania I–II po radykalnie wykonanym leczeniu chirurgicznym (resekcja R0) nie ma wskazań do leczenia uzupełniającego;
- u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka należy rozważyć chemioterapię neoadiuwantową;
- chorzy z nieadekwatnie wykonaną limfadenektomią (D2) powinni otrzymać uzupełniającą chemioradioterapię.

- chemioterapia standardowa:

PLFE: cisplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl + epirubicyna

FAM: fluorouracyl + doksorubicyna + mitomycyna

FFP: folinian wapnia + fluorouracyl + cisplatyna

FU+LV: fluorouracyl + folinian wapnia

EAP: etopozyd + doksorubicyna + cisplatyna

ELF: folinian wapnia + etopozyd + fluorouracyl

- chemioterapia niestandardowa uwzględnia leki, które nie są zarejestrowane do stosowania u chorych na raka żołądka:

- kapecytabina,
- cetuksymab,
- bewacyzumab,
- oksaliplatyna,
- irynotekan
- okreotyd (u chorych z hormonalnie czynnymi nowotworami żołądka, jelit i trzustki) [AW-7]

Polska Unia Onkologii 2003

Rak żołądka może być leczony chirurgicznie, metodami skojarzonymi, paliatywną chemioterapią. Zastosowana metoda zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Rak wczesny:

- radykalne leczenie chirurgiczne → obserwacja po leczeniu.

Rak zaawansowany:

- resekcja potencjalnie lecznicza → chemioterapia adiuwantowa i/lub neoadiuwantowa w ramach kontrolowanych badań klinicznych,

- resekcja paliatywna lub zabieg nieresekcyjny → chemioterapia paliatywna.

Rak miejscowo zaawansowany bez cech rozsiewu (LAC):

- po zakwalifikowaniu na podstawie laparotomii lub laparoskopii zwiadowczej – chemioterapia neoadiuwantowa i powtórny zabieg operacyjny z intencją wykonania resekcji.

W ramach skojarzonego leczenia raka żołądka stosuje się najczęściej następujące schematy wielolekowej chemioterapii:

– cisplatyna (DDP) + fluorouracyl (FU)

– irinotecan (CPT-11) + folinian wapnia (FA) + fluorouracyl (FU)

– epirubicyna (EPI) + cisplatyna (DDP) + etopozyd (VP-16) [EAP]

– cisplatyna (DDP) + etopozyd (VP-16) + folinian wapnia (FA) + fluorouracyl (FU)

W **leczeniu paliatywnym** nie istnieją referencyjne programy chemioterapii raka żołądka – w praktyce klinicznej zalecane są programy na bazie DDP lub FU. Obecnie w ramach badań oceniane są nowe leki (kapecytabina, oksaliplatyna i inne). [AW-8]

Inne kraje

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010

W leczeniu raka żołądka z przerzutami stosuje się chemioterapię paliatywną. [I, A] W I linii leczenia najczęściej stosuje się związki platyny i fluoropirymidynę. Często stosuje się również schematy trójlekowe:

- antracyklinę, platynę, fluoropirymidynę,
- epirubicynę, cisplatynę, 5-fluorouracyl (5-FU). [I, A]

Docetaksel zwiększa skuteczność 5-FU/cis platyny, ale jednocześnie jest bardziej toksyczny. U niektórych pacjentów można też rozważyć stosowanie irynotekanu w skojarzeniu z 5-FU/LV. [I, A]

Zamiast 5-FU można stosować kapecytabinę, a zamiast cis platyny – oksaliplatynę. [I, A].

U pacjentów z nadekspresją HER2, ocenioną immunohistochemicznie lub na podstawie testu FISH, do chemioterapii złożonej z cisplatyny i fluoropirymidyny należy rozważyć dodanie trastuzumabu. [I, B] [AW-2]

Cancer Care Ontario, 2010

U dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieresekcyjnym, zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym) rakiem żołądka do schematu chemioterapii należy dodać związek platyny, celem poprawy przeżywalności.

Preferuje się stosowanie doustnej kapecytabiny zamiast dożylnego 5-fluorouracylu w ramach schematu chemioterapii (tj. zaleca się stosowanie schematu opartego na epirubicynie, cisplatynie i kapecytabinie, zamiast wcześniejszego standardu obejmującego epirubicynę, cisplatynę i 5-FU (ECF)).

Alternatywą dla schematu ECF jest schemat chemioterapii obejmujący epirubicynę, oksaliplatynę i kapecytabinę. Wybór pomiędzy tymi schematami powinien być dokonany w oparciu o preferencje pacjenta.

W chwili obecnej nie można wydać rekomendacji dotyczących stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i fluoropirymidyną, ponieważ wyniki badania, w którym oceniano skuteczność takiego leczenia, nie zostały dotychczas opublikowane w postaci pełnego tekstu, a jedynie w postaci abstraktu. [AW-9]

NCCN National Comprehensive Cancer Network, 2009

W Gastric Cancer Guidelines V2.2009 rekomenduje się następujące postępowanie u pacjentów z przerzutami lub lokalnie zaawansowanym rakiem przełyku lub żołądka, w przypadku gdy chemioradioterapia nie jest wskazana:

- DCF (Docetaxel, cisplatyna, 5FU) (kategoria 1)
- ECF lub jego modyfikacje (kategoria 1)
- Irinotecan z cisplatyną (kategoria 2B)
- oxaliplatyna i fluoropirymidyna (5FU lub kapecytabina)
- modyfikacja DCF (kategoria 2B)
- Irinotecan i fluoropirymidyna (5FU lub kapecytabina) (kategoria 2B)
- schematy oparte na paclitaxelu (kategoria 2B) [AW-10]

Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przełyku lub żołądka dobre wyniki osiąga się przy zastosowaniu chemioterapii opartej o cisplatynę i dożylny 5 FU (takie jak ECF lub MCF).

Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia pacjenci powinni mieć możliwość przedyskutowania z onkologami roli paliatywnej chemioterapii - powinni mieć świadomość niewielkich korzyści (odnośnie przeżycia i potencjalnej poprawy) i potencjalnej toksyczności podjętego leczenia.

W wytycznych nie odnoszono się do zastosowania trastuzumabu. [AW-11]

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja, Haute Autorité de santé (HAS) – luty 2011

Komisja Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację w sprawie umieszczenia preparatu Herceptin (trastuzumab) na liście leków finansowanych ze środków publicznych, dopuszczonych do stosowania w szpitalach w nowym wskazaniu.

Uzasadnienie:

Rak żołądka jest chorobą zagrażającą życiu, zaś oceniana terapia jest częścią skutecznego leczenia. Częstość występowania raka żołądka we Francji szacuje się na około 6 450 nowych przypadków rocznie. W 2005 roku był on siódmą główną przyczyną śmierci z powodu nowotworów, powodując 4756 zgonów rocznie czyli 3,3% wszystkich zgonów z powodu nowotworu. Poprawa opieki zdrowotnej i jakości życia wśród pacjentów chorych na raka jest jednym z priorytetów zdrowotnych (wskazanych w ustawie z 9 sierpnia 2004 r., projekt Cancer 2009-2013, plan poprawy jakości życia pacjentów z chorobami przewlekłymi).

Biorąc pod uwagę wyniki badania klinicznego ToGA (większy wzrost całkowitego czasu przeżycia o około 2,7 miesiący, oraz wzrost o około 1,2 miesiąca czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z chemioterapią opartą fluoropirymidynie i cisplatynie), można stwierdzić, że wpływ leku Herceptin na zachorowalność i śmiertelność pacjentów jest raczej niski. Oczekiwany wpływ pod względem zachorowalności i umieralności wydaje się umiarkowany (wzrost przeżycia o około 4,2 miesiąca, wzrost przeżycia wolnego od progresji o około 2,1 miesiąca) w wyodrębnionej subpopulacji chorych z silną nadekspresją HER2 (analiza post-hoc). Jednak poprawy jakości życia w porównaniu z grupą kontrolną nie wykazano w tym badaniu. Przeniesienie kluczowych wyników badania do praktyki klinicznej nie jest możliwe (50% pacjentów uczestniczących w badaniu było pochodzenia azjatyckiego). Finansowanie tego

leku nie ma wpływu na organizację systemu opieki zdrowotnej. Preparat Herceptin może zatem stanowić częściową odpowiedź na potrzeby w sektorze zdrowia publicznego. Rzeczywistą korzyść oceniono na 3.

We Francji, w 2010 roku częstość występowania raka żołądka oszacowano na 6461 pacjentów, u których 95% stanowiły gruczolakoraki żołądka. Już w momencie postawienia diagnozy około 30% pacjentów stanowią osoby z chorobą w fazie przerzutów. Z pozostałych 70% pacjentów, od 35 do 80% będzie miało nawroty, a 90% przerzuty odległe. Nadekspresja HER2 występuje w 16% nowotworów żołądka. Na podstawie powyższych danych populację docelową do stosowania leku Herceptin w leczeniu pierwszego rzutu raka gruczolakowego przerzutami żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego szacuje się w zakresie od 500 do 800 pacjentów rocznie. [AW-12]

Wielka Brytania, Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC) – styczeń 2011

W styczniu 2011 szkockie SMC ponownie wydało negatywną rekomendację dotyczącą finansowania preparatu Herceptin® (trastuzumab) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną, u pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. [AW-13]

Poprzednią rekomendację dotyczącą tego samego problemu decyzyjnego SMC wydało w lipcu 2010r. [AW-14]

W wyniku dodania trastuzumabu do chemioterapii, stwierdzono korzyści zdrowotne przy ocenie całkowitego i wolnego od progresji czasu przeżycia oraz pozytywną odpowiedź guza na leczenie. Niemniej jednak zaproponowane przez wnioskodawcę koszty leczenia z wykorzystaniem preparatu Herceptin były nieuzasadnione i nieadekwatne do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych.

Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – listopad 2010

Trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i kapecytabiną lub 5-fluorouracylem rekomendowany jest jako opcja leczenia osób z HER2 –dodatnim rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, którzy spełniają następujące kryteria:

- nie byli wcześniej leczeni z powodu przerzutów
- w ich guzach wykryto wysoką ekspresję HER2 na podstawie badania immunohistochemicznego (wynik IHC3 dodatni).

Osoby leczone obecnie trastuzumabem z powodu HER2 pozytywnego przerzutowego raka żołądka, którzy nie spełniają powyższych kryteriów mają możliwość kontynuacji terapii do czasu, aż ich lekarz uzna za zasadne jej przerwanie.

Uzasadnienie:

- Komitet zgodził się, że ICER dla proponowanej grupy pacjentów wyniósł pomiędzy £45,000 a £50,000 na jedno dodatkowe QALY i technologię można zaliczyć do efektywnych ekonomicznie.
- Obecnie w ramach NHS wśród pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami stosuje się terapię trójlekową z antracykliną, związkiem platyny i fluoropirymidyny. Chemioterapia wiąże się z czasem całkowitego przeżycia wynoszącym 11,8 miesięcy i zmniejsza objawy choroby. Leczenie antracyklinami, takimi jak epirubicyna powoduje występowanie działań niepożądanych.
- Leczenie trastuzumabem stanowi nową opcję leczenia dla pacjentów z nadekspresją receptora HER.
- Negatywne skutki stosowania trastuzumabu są dobrze poznane, gdyż preparat ten jest stosowany u pacjentów z rakiem sutka, m.in. wiąże się z występowaniem kardiotoksyczności. Niemniej, częstość występowania zdarzeń sercowych była niska i podobna w porównywanych grupach.
- Komitet nie wniósł zastrzeżeń odnośnie jakości przedstawionych dowodów naukowych.
- Komitet uznał, że populacja pacjentów w badaniu ToGA była zbliżona do populacji UK. Aktualna praktyka w UK polega na zastosowaniu 3-składnikowej chemioterapii składającej się z antracykliny,

związku platyny i fluoropirymidyny, zaś w badaniu ToGA stosowano schemat 2- lekowy (związku platyny i fluoropirymidynę), stąd Komitet uznał, że oceniany w badaniu komparator nie ma przełożenia w obecnej praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii.

- Komitet usłyszał od eksperta klinicznego, że dodanie epirubicyny do cisplatyny i fluoropirymidyny zapewnia dodatkową korzyść i taka standardowa praktyka jest wystarczająca. Niemniej ten schemat leczenia nie został poddany wystarczająco rygorystycznej ocenie. Zauważono też, że dla żadnego z komparatorów nie przeprowadzono badań klinicznych wśród pacjentów z nadekspresją HER2.
- Komitet ocenił, że jest bardzo prawdopodobne, iż podgrupa pacjentów z bardzo wysoką ekspresją HER2 (pacjenci ICH3 dodatni) odniesie większą korzyść z leczenia trastuzumabem w porównaniu do całkowitej populacji pacjentów określonej w dokumentacji rejestracyjnej.
- Stosowanie trastuzumabu z cisplatyną i 5-fluorouracylem lub kapecytabiną powodowało wzrost mediany całkowitego przeżycia większy o 4,2 miesiąca w porównaniu do opcji leczenia samą cisplatyną i 5-fluorouracylem lub kapecytabiną. Dane pochodziły z badania ToGA.
- Ponieważ komparator zastosowany w badaniu ToGA różnił się od obecnej praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii, Komitet poprosił eksperta klinicznego o opinię. Ekspert kliniczny stwierdził, że stosowane w praktyce klinicznej dodanie epirubicyny do cisplatyny i fluoropirymidyny zapewnia dodatkową korzyść i taka standardowa praktyka jest wystarczająca. Na tej podstawie Komitet wyciągnął wniosek, iż należało rozważyć ICER na podstawie $HR=0,96$, a jednocześnie zgodzono się, że takie oszacowanie może nosić znamiona niepewności. Podobne wątpliwości dotyczyły monitorowania pacjentów stosujących epirubicynę pod kątem częstości występowania zdarzeń sercowych. Przyjęto jednak, że ten parametr nie ma to istotnego wpływu na ICER i przyjęto, że tego typu monitoring będzie wykonywany równie często przy stosowaniu trastuzumabu jak i epirubicyny.
- Komitet uznał, że jest prawdopodobne, że jakość życia ulegnie poprawie w czasie przeżycia wolnego od progresji. Za prawdopodobny uznano także wzrost użyteczności.
- Za najbardziej wiarygodne przyjęto oszacowanie opłacalności dla podgrupy pacjentów IHC3 dodatnich w zakresie pomiędzy £45,000 i £50,000/QALY, zaś dla populacji ogólnej, określonej w dokumentach rejestracyjnych: £63,100 i £71,500/QALY
- Dodanie trastuzumabu do standardowej chemioterapii powoduje wydłużenie życia o ponad 3 miesiące. Szacuje się, że populację docelową określoną na podstawie wskazań rejestracyjnych stanowi 7000 pacjentów. ICER oszacowany dla populacji ogólnej był zbyt wysoki, niemniej na podstawie ICER obliczonego dla podgrupy pacjentów IHC3 dodatnich, stwierdzono, że ocenianą technologię można uznać za opłacalną. [AW-15]

Belgia, Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – lipiec 2010

Ministerstwo Zdrowia wydało pozytywną decyzję w sprawie finansowania preparatu Herceptin w skojarzeniu z cisplatyną i kapecytabiną lub 5-fluorouracylem u pacjentów z HER2 –dodatnim rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego z przerzutami. [AW-16]

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Herceptin® (trastuzumab) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. W roku 2010 wydano 29 zgód na leczenie tym preparatem 16 pacjentów, zaś w roku 2011 49 zgód na leczenie 45 pacjentów. [AW- 17, 18]

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Preparat Herceptin (trastuzumab) jest refundowany ze środków publicznych w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną we wskazaniu: leczenie pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w następujących krajach:

- Czechy [AW - 19],
- Słowenia (brak informacji o wskazaniach) [AW - 20],
- Słowacja [AW-21],
- Szwecja [AW- 22],

Brak finansowania:

- Australia,
- Finlandia [AW-23].

6. Wskazanie dowodów naukowych

Do Agencji wpłynęły następujące analizy dostarczone przez podmiot odpowiedzialny:

- [REDAKTOWANE]; „Zastosowanie produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem z cis platyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej (aspekty refundacyjno-kosztowe). Analiza problemu decyzyjnego”; Centrum HTA, Kraków sierpień 2011; [AW - 24]
- [REDAKTOWANE]; „Analiza kliniczna produktu leczniczego trastuzumab (Herceptin®) stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną lub 5-fluorouracylem w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej w porównaniu do wybranych komparatorów (schemat PELF oraz DCF). Przegląd systematyczny badań klinicznych.” Centrum HTA, Kraków sierpień 2011; [AW - 25]
- [REDAKTOWANE]; „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania trastuzumabu (Herceptin®) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cis platyną w leczeniu I linii chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego w odniesieniu do wskazanych komparatorów. Analiza farmakoekonomiczna.” Centrum HTA, Kraków sierpień 2011; [AW - 26]
- [REDAKTOWANE]; „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) stosowanego z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną oraz cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego, w Polsce”, Centrum HTA, Kraków sierpień 2011. [AW - 6]

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny. Ponadto celem aktualizacji analiz wykonano wyszukiwanie własne dostępnych dowodów naukowych pierwotnych i wtórnych.

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dowody naukowe są kompletne.

Poziom wiarygodności

Do analizy planowano włączyć badania kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące schematy chemioterapii zawierające trastuzumab z samą chemioterapią. Wśród kryteriów włączenia podano wynik oceny tych badań w skali Jadad wynoszącą co najmniej 2 punkty, przy czym jednocześnie zakładano, iż w przypadku braku badań typu RCT, jak również do analizy bezpieczeństwa, będą włączane badania o niższej wiarygodności, co wyklucza możliwość zastosowania tego kryterium.

Do analizy włączono dodatkowo 8 badań „o niższej wiarygodności”, niemniej nie podano klasyfikacji tych doniesień, ani też nie oceniono ich jakości.

Zgodność z wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Niezgodność z wytycznymi AOTM odnotowano przy ocenie jednego z kryteriów: do analizy bezpieczeństwa włączono badania o niższej wiarygodności, dla których jednak nie

określono klasyfikacji wg zasad podanych w Wytycznych AOTM, nie rozważano również możliwości oceny jakości tych badań. [AW-27]

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Cel opracowania: celem dostarczonej analizy była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego trastuzumab (Herceptin®), stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną lub 5-fluorouracylem w porównaniu do schematów PELF (cisplatyna + epirubicyna + folinian wapnia + 5-fluorouracyl) lub DCF (docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl) w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej. Analiza została przeprowadzona w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Roche Polska Sp. z o.o., o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumabu) w ramach Katalogu terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ.

Metody analizy klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Autorzy i rok publikacji	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia i wykluczenia dowodów naukowych	Włączone badania
Analiza wnioskodawcy 2011	do 19.08.2011r.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Populacja: pacjenci z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, niepoddawani wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej (chemioterapia I linii),</p> <p>Interwencja: a) TCK: trastuzumab (Herceptin®) w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną, b) TCF: trastuzumab (Herceptin®) w skojarzeniu z cisplatyną oraz 5-fluorouracylem,</p> <p>Komparator: a) PELF (cisplatyna + epirubicyna + wolinian wapnia + 5-fluorouracyl), b) DCF (docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl),</p> <p>Wyniki: m.in. czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia, wolny od progresji choroby, profil bezpieczeństwa;</p> <p>Rodzaj badań: badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji (ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii); badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanego schematu leczenia.</p> <p>Inne kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w języku angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim; • badania kliniczne z udziałem ludzi, • co najmniej 2 punkty w skali Jadad. 	<p><u>Porównanie bezpośrednie:</u></p> <p>TCK/TCF vs PELF brak badań</p> <p>TCK/TCF vs DCF brak badań</p> <p><u>Porównanie pośrednie:</u></p> <p>TCK/TCF vs PELF wykluczono możliwość wykonania porównania pośredniego; wśród przyczyn wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wspólnego komparatora • różne populacje, • różny okres obserwacji. <p>TCK/TCF vs DCF wykluczono możliwość wykonania porównania pośredniego; wśród przyczyn wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wspólnego komparatora • różne populacje, • różny okres obserwacji, • różne dawki leków. <p><u>Zestawienie danych dla następujących porównań:</u></p> <p>TCK/TCF vs CK/CF (cisplatyna + kapecytabina + cisplatyna + 5-fluorouracyl) – 1 RCT</p> <p>PELF vs FAM (5-fluorouracyl, doksorubicyna, mitomycyna)/ FAMTX</p>

		Kryteria włączenia: nie podano	(5-fluorouracyl, doksorubicyna, metotreksat) – 3 RCT (w tym 1 doniesienie konferencyjne) DCF vs ECF (epirubicyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl) lub DC (docetaksel, cisplatyna) – 2 RCT
--	--	--------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Ze względu na brak możliwości wykonania porównania bezpośredniego TCK/TCF (trastuzumab (Herceptin®) w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną lub w skojarzeniu cisplatyną oraz 5-fluorouracylem) względem schematów PELF (cisplatyna + epirubicyna + wolinian wapnia + 5-fluorouracyl) oraz DCF (docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl), jak również porównania pośredniego, zdecydowano się przedstawić wyniki jednego badania typu RCT, w którym schemat TCK lub TCF porównywano względem CK cisplatyny i kapecytabiny lub CF cisplatyny i 5-fluorouracylu. Badanie ToGA, opisane w 13 publikacjach, było wieloośrodkową próbą kliniczną III fazy, którego jakość oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Do badania włączono pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy nie byli wcześniej poddawani terapii z powodu choroby rozlanej. W badaniu ToGA wykonano analizę ITT i oceniano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia całkowitego, definiowany jako czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn,
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn i który monitorowano co 6 tygodni,
- czas do wystąpienia progresji choroby (TTP),
- całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), definiowany jako suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, oceniany co 4 tygodnie zgodnie z klasyfikacją RECIST; w przypadku pacjentów z nowotworem niepodlegającym ocenie, odpowiedź na leczenie mierzono za pomocą badań diagnostycznych,
- wskaźnik kontroli choroby,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- jakość życia (QoL), oceniana po każdym kolejnych 3 tygodniach od udokumentowania progresji choroby za pomocą kwestionariusza European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC),
- profil bezpieczeństwa. [AW-28]

Przedstawiono również wyniki jednego badania, w którym schemat **PELF** (cisplatyna + epirubicyna + wolinian wapnia + 5-fluorouracyl), **porównywano z FAM** (5-fluorouracyl, doksorubicyna, mitomycyna). Była to wieloośrodkowa próba kliniczna typu RCT (Cocconi 1994), której jakość oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Do badania Cocconi 1994 włączono pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. [AW-29]

Oddzielnie dokonano też porównania **PELF** ze schematem **FAMTX** (5-fluorouracyl, doksorubicyna, metotreksat). W tym celu do analizy włączono badanie wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją - Cocconi 2003, ocenione na 3 punkty w skali Jadad, do którego włączono pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. [AW-30]

Do analizy włączono także wyniki dwóch badań (Van Cutsem 2006 i Roth 2007) w których schemat **DCF** (docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl) porównywano bezpośrednio ze schematem **ECF** (epirubicyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl) lub **DC** (docetaksel, cisplatyna). Pierwsze z badań było próbą wieloośrodkową, przeprowadzoną wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub z przerzutami, ocenioną na 3 punkty w skali Jadad. [AW-31] Drugie z badań przeprowadzono w jednym ośrodku klinicznym (2 punkty w skali Jadad), wśród pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka. [AW-32]

Autorzy analizy zidentyfikowali również 8 badań o niższej wiarygodności, które dotyczyły zastosowania trastuzumabu w leczeniu chorych na raka żołądka. Odnaleziono również 3 opracowania wtórne, w których

autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej trastuzumabu stosowanego w analizowanym wskazaniu. [AW-33, 34, 35]

Wyniki:

Poniżej zestawiono wyniki pochodzące ze zidentyfikowanych i włączonych do analizy badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej trastuzumabu (Herceptin®) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i cisplatyną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej, schematu PELF w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka oraz schematu DCF w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub z przerzutami i w leczeniu chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka.

Schemat leczenia	Badanie	Mediana [miesiące] [N]		HR (95% CI)	p
		Interwencja	Komparator		
Czas przeżycia całkowitego					
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA [AW-28]	13,8 [N=294]	11,1 [N=290]	0,74 (0,60; 0,91)	p=0,0046
PELF vs FAM	Cocconi 1994 [AW-29]	8,1 [N=88]	5,6 [N=55]	0,67 (0,47; 0,94)	p=0,0271
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003 [AW-30]	7,7 [N=100]	6,9 [N=100]	0,89 (0,66; 1,18)	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006 [AW-31]	9,2 [N=221]	8,6 [N=224]	1,29 (1,0; 1,6)	p=0,02
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007 [AW-32]	10,4 [N=41]	11,0 [N=38]	8,3 [N=40] bd	bd
Czas przeżycia wolny od progresji choroby					
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	6,7 [N=294]	5,5 [N=290]	0,71 (0,59; 0,85)	p=0,0002
Czas do wystąpienia progresji choroby					
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	7,1 [N=294]	5,6 [N=290]	0,70 (0,58; 0,85)	p=0,0003
PELF vs FAM	Cocconi 1994	4,7 [N=85]	2,6 [N=52]	0,26 (0,15; 0,46)	p<0,0001
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	5,9 [N=98]	3,5 [N=97]	0,39 (0,22; 0,68)	p=0,0009
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	5,6 [N=221]	3,7 [N=224]	1,47 (1,19; 1,82)	p<0,001
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007	4,6 [N=41]	3,6 [N=38]	4,9 [N=40] bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie					
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	6,9 [N=294]	4,8 [N=290]	0,54 (0,40; 0,73)	p<0,0001
PELF vs FAM	Cocconi 1994	10,2 [N=85]	10,7 [N=52]	bd	p=0,17

PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	7,9 [N=98]	8,1 [N=97]		bd	p=0,90
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007	1,6 [N=41]	2,6 [N=38]	3,0 [N=40]	bd	bd

Na podstawie wykonanej analizy odnotowano istotne statystycznie wyniki przy ocenie:

- czasu przeżycia całkowitego: na korzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,0046), na korzyść PELF vs FAM (p=0,0271), na korzyść DCF vs CF (p=0,02),
- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby: na korzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,0002),
- czasu do wystąpienia progresji choroby: na korzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,0003), na korzyść PELF vs FAM (p<0,0001), na korzyść PELF vs FAMTX (p=0,0009), na korzyść DCF vs CF (p<0,001),
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie: na korzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p<0,0001).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oceny pod kątem braku odpowiedzi na leczenie, braku całkowitej odpowiedzi na leczenie, braku częściowej odpowiedzi na leczenie, braku stabilizacji choroby i braku kontroli choroby.

Schemat leczenia	Badanie	n/N (odsetek)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	P	
		Interwencja	Komparator				
Brak odpowiedzi na leczenie							
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	155/294 (53%)	190/290 (65%)	0,81 (0,70; 0,92)	7 (5; 21)	p=0,002	
PELF vs FAM	Cocconi 1994	48/85 (57%)	44/52 (85%)	0,67 (0,54; 0,83)	3 (2; 8)	p=0,001	
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	60/98 (61%)	76/97 (78%)	0,78 (0,65; 0,94)	5 (3; 24)	p=0,014	
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	139/221 (63%)	168/224 (75%)	0,84 (0,74; 0,95)	8 (5; 29)	p=0,008	
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007	26/41 (63%)	31/38 (82%)	30/40 (75%)	RR1 = 0,78 (0,59; 1,03) RR2 = 0,85 (0,63; 1,13)	-	p>0,05
Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie							
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	278/294 (95%)	283/290 (98%)	0,97 (0,94; 1,00)	-	p>0,05	
PELF vs FAM	Cocconi 1994	81/85 (96%)	50/52 (96%)	0,99 (0,92; 1,06)	-	p>0,05	
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	85/98 (87%)	95/97 (98%)	0,89 (0,82; 0,96)	8 (5; 26)	p=0,008	
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	217/221 (98%)	221/224 (99%)	0,99 (0,97; 1,01)	-	p>0,05	
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007	39/41 (95%)	36/38 (95%)	39/40 (97%)	RR1 = 1,00 (0,91; 1,11) RR2 = 0,98 (0,90; 1,06)	-	p>0,05

Brak częściowej odpowiedzi na leczenie						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	171/294 (58%)	197/290 (68%)	0,86 (0,76; 0,97)	10 (6; 52)	p=0,018
PELF vs FAM	Cocconi 1994	52/85 (61%)	46/52 (89%)	0,70 (0,57; 0,84)	3 (3; 8)	p=0,001
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	73/98 (74%)	78/97 (80%)	0,93 (0,80; 1,08)	-	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	144/221 (65%)	170/224 (76%)	0,86 (0,76; 0,97)	9 (5; 44)	p=0,017
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007	28/41 (68%)	33/38 (87%)	31/40 (77%)	RR1 = 0,79 (0,62; 1,00) RR2 = 0,88 (0,67; 1,15)	- p>0,05
Brak stabilizacji choroby						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	201/294 (68%)	189/290 (65%)	1,04 (0,94; 1,18)	-	p>0,05
PELF vs FAM	Cocconi 1994	69/85 (81%)	40/52 (77%)	1,06 (0,88; 1,26)	-	p>0,05
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	74/98 (76%)	67/97 (69%)	1,09 (0,92; 1,30)	-	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	154/221 (70%)	155/224 (69%)	1,01 (0,89-1,14)	-	p>0,05
Brak kontroli choroby						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	62/294 (21%)	89/290 (30%)	0,69 (0,52; 0,91)	10 (6; 40)	p=0,011
PELF vs FAM	Cocconi 1994	32/85 (38%)	32/52 (62%)	0,61 (0,43; 0,87)	4 (3; 15)	p=0,011
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	36/98 (37%)	46/97 (47%)	0,78 (0,56; 1,08)	-	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	73/221 (33%)	98/224 (44%)	0,76 (0,59; 0,96)	9 (5; 60)	p=0,026

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że przy ocenie następujących punktów końcowych ryzyko ich wystąpienia jest istotnie statystycznie mniejsze w grupach z interwencją w porównaniu z komparatorami:

- brak odpowiedzi na leczenie: na korzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,002), na korzyść PELF vs FAM (p=0,001), na korzyść PELF vs FAMTX (p=0,014), na korzyść DCF vs CF (p=0,008),
- brak całkowitej odpowiedzi na leczenie: na korzyść PELF vs FAMTX (p=0,008),
- brak częściowej odpowiedzi na leczenie: na korzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,018), na korzyść PELF vs FAM (p=0,001), na korzyść DCF vs CF (p=0,017),
- braku kontroli choroby na korzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,011), na korzyść PELF vs FAM (p=0,011), na korzyść DCF vs CF).

W analizie nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod kątem częstości występowania następujących punktów końcowych: brak odpowiedzi na leczenie (DCF (TCF) vs

DC (TC) vs ECF), brak całkowitej odpowiedzi na leczenie (trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia; PELF vs FAM; DCF vs CF; DCF (TCF) vs DC (TC) vs ECF), brak częściowej odpowiedzi na leczenie (PELF vs FAMTX; DCF (TCF) vs DC (TC) vs ECF), brak stabilizacji choroby (trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia; PELF vs FAM; PELF vs FAMTX; DCF vs CF), brak kontroli choroby (PELF vs FAMTX).

W badaniu ToGA oceniano wpływ zastosowanej terapii na jakość życia. Ocenę przeprowadzono wśród 563 pacjentów. Pacjenci na początku badania oraz co 3 kolejne tygodnie (każdy 1 dzień cyklu), aż do momentu wystąpienia progresji choroby byli proszeni o wypełnienie kwestionariuszy dotyczących oceny jakości życia (QLQ-C30 wersja 3 oraz QLQ-STO22). Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano znamiennej różnicy odnośnie wpływu leczenia na ogólną jakość życia, a także w odniesieniu do poszczególnych aspektów ocenianych w kwestionariuszach. W obu ramionach ok. 90% badanych stosowało się do zaleceń.

Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne: Wagner 2010, Croxtall 2010 i Schott 2010.

Celem przeglądu Wagner 2010 była ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa różnych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka. Porównywano następujące opcje terapeutyczne:

- opieka paliatywna (BSC, ang. Best Supportive Care) vs chemioterapia połączona z BSC
- monoterapia vs chemioterapia skojarzona.
- chemioterapia zawierająca 5-fluorouracyl, cisplatynę, antracykliny vs chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu i cisplatynie.
- chemioterapia zawierająca 5-fluorouracyl, cisplatynę, antracykliny vs chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu i antracyklinach.
- irynotekan vs schematy chemioterapii bez irynotekanu.
- docetaksel vs schematy chemioterapii bez docetakselu.
- schematy zawierające doustny 5-fluorouracyl vs schematy z dożylnie podawanymi fluoropirymidynami.
- oksaliplatyna vs schematy zawierające cisplatynę.

Do przeglądu włączono łącznie 35 badań klinicznych z randomizacją, na podstawie których stwierdzono, że zastosowanie chemioterapii znacznie wydłuża czas przeżycia całkowitego chorych na raka żołądka w porównaniu do zastosowania opieki paliatywnej (BSC) HR=0,37 (95% CI: 0,24-0,55). Zastosowanie terapii skojarzonej vs monoterapia okazało się również istotnie skuteczniejsze przy ocenie czasu przeżycia całkowitego (HR=0,82; 95% CI: 0,74-0,92).

W przypadku pacjentów z nadekspresją receptora HER2, wskazane jest zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z najczęściej stosowaną chemioterapią opartą na schematach zawierających fluoropirymidyny i cisplatynę. W przypadku pacjentów bez nadekspresji receptora HER2 zalecanym sposobem leczenia jest zastosowanie chemioterapii:

-2 lub 3-lekowej zawierającej 5-fluorouracyl, cisplatynę i/lub bez antracykliny,

- skojarzonej z docetakselem. [AW - 33]

Do przeglądu systematycznego Croxtall 2010 włączano badania kliniczne dotyczące zastosowania trastuzumabu w leczeniu pacjentów z rakiem żołądka. Badaną populację stanowili pacjenci z HER2 dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka. W wyniku wyszukiwania odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia (ToGA), w którym trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią porównywano z samą chemioterapią. Wyniki opracowania były zbieżne z wynikami omawianej powyżej analizy. Wykazano, iż terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka. Podanie terapii skojarzonej trastuzumabu i chemioterapii istotnie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie), jak również

wpływa istotnie na profil bezpieczeństwa terapii chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego. [AW - 34]

W opracowaniu Schott 2010 przedstawiono najnowsze doniesienia odnośnie zastosowania trastuzumabu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Wnioski oparto na jedynym opublikowanym dotychczas badaniu klinicznym z randomizacją (ToGA) i były one zbieżne z wynikami opisanymi we wcześniejszej części niniejszego raportu.

Na podstawie zebranych danych stwierdzono, iż terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka. Podanie terapii złożonej z trastuzumabe i chemioterapii standardowej istotnie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie). Dane dotyczące bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią pochodzące z badania ToGA sugerują, że nie ma żadnych dodatkowych istotnych działań niepożądanych po podaniu trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka ponad te, które obserwuje się po w leczeniu tym lekiem pacjentów z rakiem piersi.

Dodatkowo autorzy opracowania Schott 2010 podnieśli następujące kwestie:

- okres leczenia trastuzumabem mógł być zbyt krótki, zaś dłuższa ekspozycja na leczenie tym preparatem może prowadzić do wyższej kardiotoksyczności;
- korzystne wyniki odnoszące się do skuteczności należy traktować z ostrożnością, gdyż udowodniono, że wyniki zakończonych przedwcześnie badań klinicznych z randomizacją mogą być przesadzone a zaobserwowany efekt leczenia może być dziełem przypadku.
- z badania wykluczono pacjentów np. z zespołem złego wchłaniania, ostrym krwawieniem z przewodu pokarmowego, stąd badana populacja pacjentów mogła nie być reprezentatywna.
- ponieważ optymalny czas terapii trastuzumabem nie jest znany, w kolejnych badaniach klinicznych należałoby ocenić kiedy leczenie tym preparatem powinno być zakończone u pacjentów z przerzutowy rakiem żołądka oraz czy pacjenci mogą odnieść dodatkową korzyść w wyniku przedłużenia chemioterapii. Dodatkowo należy ocenić rolę nowszych preparatów w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, takich jak np. taksany.
- prawdopodobnie w najbliższej przyszłości trastuzumab będzie stosowany znacznie częściej. Prawdopodobnie zwiększy się też praktyka stosowania tego preparatu poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label), np. wśród pacjentów z lokalnie zaawansowaną chorobą. Mogą być podejmowane próby leczenia również innych nowotworów HER2 dodatnich.
- stosowanie trastuzumabu zwiększy koszty leczenia pacjentów z rakiem żołądka. Terapia tym drogim lekiem powinna być kontynuowana do momentu wystąpienia progresji choroby, a prawdopodobnie będzie też stosowana poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label). Co więcej, należy wziąć pod uwagę również koszty pośrednie, w tym koszty wykonywania testów w kierunku nadekspresji HER2 oraz koszty monitorowania pacjentów w kierunku zdarzeń sercowych. [AW- 35]

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

W wyniku wyszukiwania własnego przez AOTM nie odnaleziono dodatkowych pierwotnych dowodów naukowych, które spełniały kryteria włączenia badań do analizy i powinny zostać uwzględnione przy ocenie skuteczności klinicznej preparatu trastuzumab (Herceptin®).

Odnaleziono szereg opracowań wtórnych, z których najbardziej aktualne zostały omówione w analizie dołączonej do materiałów opracowanych na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego:

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

We włączonych do analizy próbach klinicznych analizowano częstość występowania następujących działań niepożądanych:

- niehematologiczne: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, anoreksja, zespół rękostopa, uszkodzenie nerek, zapalenie śluzówki, zmęczenie, zaparcia, astenia, utrata masy ciała, bóle brzucha, dysfagia, gorączka, zapalenie nosogardzieli, dreszcze, hipokaliemia, odwodnienie, duszności,
- hematologiczne: neutropenia, gorączka w przebiegu neutropenii, anemia, trombocytopenia;
- kardiotoksyczność: Zaburzenia serca, Zdarzenia sercowe, Zdarzenia sercowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia, Zaburzenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

Oceniano także działania niepożądane ogółem, działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia i działania niepożądane prowadzące do śmierci w ciągu 60-ciu dni. Wyniki przedstawiono poniżej. W tabeli umieszczono również punkty końcowe związane z bezpieczeństwem, przy ocenie których odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Schemat leczenia	Badanie	n/N (odsetek)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	p
		Interwencja	Komparator			
Działania niepożądane (ogółem)						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	292/294 (99%)	284/290 (98%)	1,01 (0,96; 1,03)	-	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	27/227 (12%)	25/230 (11%)	1,09 (0,66; 1,83)	-	p>0,05
Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	201/294 (68%)	198/290 (68%)	1,00 (0,90-1,12)	-	p>0,05
Ciężkie działania niepożądane						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	95/294 (32%)	81/290 (28%)	1,16 (0,90-1,48)	-	p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	246/294 (84%)	237/290 (82%)	1,02 (0,95-1,10)	-	p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do śmierci w ciągu 60-ciu dni						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	15/ 294 (5%)	20/ 290 (7%)	0,74 (0,39-1,42)	-	p>0,05
Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	32/294 (11%)	43/290 (15%)	0,73 (0,48; 1,12)	-	p>0,05
Wymioty						

TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	147/294 (50%)	134/290 (46%)	1,08 (0,91; 1,28)	-	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	135/ 221 (61%)	158/ 224 (71%)	0,87 (0,77; 0,991)	NNT=10 (6; 157)	p=0,045
Nudności/ wymioty						
PELF vs FAM	Cocconi 1994	27/85 (32%)	29/52 (56%)	0,57 (0,38; 0,85)	NNT=4 (3; 14)	p=0,009
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	21/94 (22%)	41/93 (44%)	0,51 (0,33; 0,79)	NNT=4 (3; 14)	p=0,003
Biegunka						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	109/294 (37%)	80/290 (28%)	1,34 (1,06; 1,71)	NNH=11 (6; 53)	p=0,018
PELF vs FAM	Cocconi 1994	53/85 (62%)	47/52 (90%)	0,69 (0,57; 0,83)	NNH=3 (3; 7)	p=0,001
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	50/94 (53%)	72/93 (77%)	0,69 (0,55; 0,86)	NNT=4 (3; 9)	p=0,001
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	165/221 (75%)	103/224 (46%)	1,62 (1,38; 1,91)	NNH=4 (3; 5)	p<0,05
Biegunka - 3. lub 4. stopień nasilenia						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	27/294 (9%)	11/290 (4%)	2,42 (1,22; 4,79)	NNH=19 (10; 72)	p=0,013
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	43/221 (19%)	18/224 (8%)	2,42 (1,44; 4,06)	NNH=9 (6; 20)	P=0,001
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007	6/41 (15%)	1/38 (3%)	2/40 (6%)	RR1 =5,56 (0,70; 44,09) RR2 =2,93 (0,63; 13,65)	- p>0,05
Biegunka - w 3. stopniu nasilenia						
PELF vs FAM	Cocconi 1994	4/85 (5%)	1/52 (2%)	2,45 (0,28; 21,30)	-	p>0,05
PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	12/94 (13%)	2/93 (2%)	5,94 (1,37; 25,80)	NNT=10 (5; 33)	p=0,013
Zapalenie jamy ustnej						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	72/294 (24%)	43/290 (15%)	1,65 (1,17; 2,32)	NNH=11 (6; 31)	p=0,005
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	131/221 (59%)	135/224 (60%)	0,98 (0,84; 1,15)	-	p>0,05
Zapalenie śluzówki (blony śluzowej)						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	37/294 (13%)	18/290 (6%)	2,03 (1,18; 3,48)	NNH=16 (9; 16)	p=0,013
PELF vs FAM	Cocconi 1994	63/85 (74%)	44/52 (85%)	0,88 (0,74; 1,04)	-	p>0,05

PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	64/94 (68%)	43/93 (46%)	1,47 (1,14; 1,91)	NNH=5 (3; 13)	p=0,004
Zapalenie nosogardzieli						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	37/294 (13%)	17/290 (6%)	2,15 (1,24; 3,72)	NNH=15 (9; 49)	p=0,008
Dreszcze						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	37/294 (13%)	0/290 (0%)	Peto OR=7,88 (3,42; 18,13)	-	p<0,05
Utrata masy ciała						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	69/294 (23%)	40/290 (14%)	1,70 (1,19; 2,43)	NNH=11 (6; 30)	p=0,004
Zaburzenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	17/294 (5,9%)	3/290 (1,1%)	5,26 (1,55; 17,86)	NNH=23 (13; 64)	p=0,006
Neutropenia						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	157/294 (53%)	165/290 (57%)	0,94 (0,81; 1,09)	-	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	210/220 (95%)	185/222 (83%)	1,15 (1,07; 1,22)	NNH=9 (6; 15)	p<0,05
Neutropenia - 3. lub 4. stopień nasilenia						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	79/294 (27%)	88/290 (30%)	0,89 (0,69; 1,15)	-	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	181/220 (82%)	126/222 (57%)	1,45 (1,27; 1,65)	NNH=4 (3; 6)	p<0,05
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007	33/41 (80%)	29/38 (76%)	24/40 (59%)	RR1 =1,05 (0,84; 1,33) RR2 =1,34 (1,00; 1,80)	- p>0,05
Gorączka w przebiegu neutropenii - 3. lub 4. stopień nasilenia						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	15/294 (5%)	8/290 (3%)	1,85 (0,80; 4,30)	-	p>0,05
TCF (DCF) vs TC (DC) vs ECF	Roth 2007	17/41 (41%)	8/38 (21%)	7/40 (18%)	RR1 =1,97 (0,96; 4,03) RR2 =2,37 (1,10; 5,09) NNH=5 (2; 25)	- p=0,034
Trombocytopenia						
TCK/TCF vs CK/CF	ToGA	47/294 (16%)	33/290 (11%)	1,41 (0,93; 2,13)	-	p>0,05
PELF vs FAM	Cocconi 1994	80/85 (94%)	48/52 (92%)	1,02 (0,93; 1,12)	-	p>0,05

PELF vs FAMTX	Cocconi 2003	63/94 (67%)	75/93 (81%)	0,83 (0,67; 0,99)	-	p>0,05
DCF vs CF	Van Cutsem 2006	56/220 (25%)	87/223 (39%)	0,65 (0,49; 0,86)	NNT=7 (5; 21)	p=0,003

Częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona w ocenianych grupach, zarówno w badaniu ToGA, jak i w próbie Van Cutsem 2006. W badaniu klinicznym ToGA, pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie przy ocenie działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia oraz działań niepożądanych prowadzących do śmierci w ciągu 60-ciu dni i częstości wycofywania pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Na podstawie wykonanej analizy, przy ocenie niehematologicznych działań niepożądanych, stwierdzono istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- biegunki: bez względu na stopień nasilenia – na niekorzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,018), na niekorzyść PELF vs FAM (p=0,001), na niekorzyść DCF vs CF (p<0,05) oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia – na niekorzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,013), na niekorzyść DCF vs CF (p=0,004) oraz w 3. stopniu nasilenia – na niekorzyść PELF vs FAMTX (p=0,013),
- zapalenia jamy ustnej: bez względu na stopień nasilenia – na niekorzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,005),
- zapalenia śluzówki (błony śluzowej): bez względu na stopień nasilenia – na niekorzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,013), na niekorzyść PELF vs FAMTX (p=0,004),
- zapalenia nosogardzieli - na niekorzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,008),
- dreszczy - na niekorzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p<0,05),
- utraty masy ciała – na niekorzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,004),
- zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory - na niekorzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia (p=0,006).

Wykazano również statystycznie znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia:

- biegunki: bez względu na stopień nasilenia – na korzyść PELF vs FAMTX (p=0,001),
- nudności/ wymiotów: bez względu na stopień nasilenia – na korzyść PELF vs FAM (p=0,009); na korzyść PELF vs FAMTX (p=0,003),
- wymiotów: bez względu na stopień nasilenia – na korzyść DCF vs CF (p=0,045).

Przy ocenie hematologicznych działań niepożądanych, statystycznie znamienne wyniki uzyskano dla następujących punktów końcowych:

- neutropenii: bez względu na stopień nasilenia – na niekorzyść DCF vs CF, p<0,05 oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia – na niekorzyść DCF vs CF, p<0,05,
- gorączki w przebiegu neutropenii: w 3 lub 4 stopniu nasilenia – na niekorzyść DCF vs ECF, p=0,034,
- trombocytopenii: bez względu na stopień nasilenia – na korzyść DCF vs CF, p=0,003.

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniżej zestawiono działania niepożądane, które najczęściej obserwowano w badaniach klinicznych z trastuzumabem, lub które najczęściej zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Posocznica neutropeniczna	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zapalenie pęcherza	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Półpasiec	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Infekcje	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Grypa	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zapalenie nosogardzieli	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zapalenie zatok	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Infekcje skóry	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zapalenie śluzówki nosa	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Infekcje układu moczowego	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Róża	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zapalenie tkanki łącznej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Posocznica	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rozwój nowotworu złośliwego	Nieznana
	Progresja choroby nowotworowej	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Niedokrwistość	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Neutropenia	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Trombocytopenia	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Hipoprotrombinemia	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Jadłowstę	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

	Depresja	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Bezsenna	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zaburzenia myślenia	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenia	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Zawroty głowy	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Bóle głowy	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Neuropatia obwodowa	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Parestezje	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Wzmoczone napięcie	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Nadmierna senność	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zaburzenia smaku	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Ataksja	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Niedowład	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
	Obrzęk mózgu	Nieznana
Zaburzenia oka	Zespół suchego oka	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zwiększone łzawienie	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Tarcza zastoinowa	Nieznana
	Krwawienie siatkówkowe	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia serca	Obniżenie ciśnienia	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Zwiększenie ciśnienia	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Nieregularne bicie serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Kołatanie serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Trzepotanie serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Niewydolność serca (zastoinowa)	Często (2%)
	Tachyarytmia nadkomorowa	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Kardiomiopatia	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej*	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Wysiłek osierdziowy	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
	Wstrząs sercowy	Nieznana
	Zapalenie osierdzia	Nieznana
	Rzadkoskurcz	Nieznana
Obecność rytmu cwałowego	Nieznana	
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

	Rozszerzenie naczyń	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Sapanie	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Duszność	Bardzo często (14%)
	Astma	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Kaszel	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Krwawienie z nosa	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zaburzenia płuc	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zapalenie gardła	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Wyciek wodnisty z nosa	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Wysięk opłucnowy	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
	Zapalenie płuc	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
	Zwłóknienie płuc	Nieznana
	Zaburzenia czynności oddechowej	Nieznana
	Niewydolność oddechowa	Nieznana
	Nacieki płucne	Nieznana
	Ostry obrzęk płucny	Nieznana
	Ostry zespół oddechowy	Nieznana
	Skurcz oskrzeli	Nieznana
	Niedotlenienie	Nieznana
	Zmniejszona saturacja tlenem	Nieznana
	Obrzęk krtani	Nieznana
Prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej	Nieznana	
Obrzęk płuc	Nieznana	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Wymioty	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Nudności	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Opuchnięcie wargi	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Ból brzucha	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Zapalenie trzustki	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Niestrawność	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Żylaki odbytu	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zaparcia	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia wątroby i dróg	Zapalenie wątroby	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

żółciowych	Tkliwość wątroby	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Żółtaczką	Rzadko
	Niewydolność wątroby	Nieznana
	Uszkodzenie komórek wątroby	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Wysypka	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Opuchnięcie twarzy	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Trądzik	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Łysienie	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Suchość skóry	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Wybroczyny krwawe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Nadmierne pocenie się	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Wysypka grudkowo-plamista	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zaburzenia paznokci	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Świąd	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
	Zapalenie skóry	Nieznana
	Pokrzywka	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Napięcie mięśniowe	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Bóle mięśniowe	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Zapalenie stawów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Bóle pleców	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Bóle kostne	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Skurcze mięśni	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Ból karku	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia nerek	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	Nieznana
	Niewydolność nerek	Nieznana
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Małowodzie	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Ból w klatce piersiowej	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Dreszcze	Bardzo często ($\geq 1/10$)

	Zmęczenie	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Objawy grypopodobne	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Reakcje związane z wlewem	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Ból	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Gorączka	Bardzo często ($\geq 1/10$)
	Obrzęki obwodowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Złe samopoczucie	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Zapalenie błon śluzowych	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Obrzęki	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Słuczenia	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Wśród najbardziej ciężkich i/lub najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu Herecptin wymieniane są: kardiotoksyczność, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia) i zdarzenia związane z układem oddechowym. [AW - 5]

Prescrire International, 2006

W sierpniu 2005r., FDA wydało ostrzeżenie dotyczące kardiotoksyczności trastuzumabu.

W badaniu klinicznym z randomizacją, 2043 kobiety z operacyjnym rakiem piersi i ekspresją białka HER2 otrzymywały chemioterapię adjuwantową złożoną z doksorubicyny i cyklofosfamidu, a następnie paklitakselu w monoterapii lub w skojarzeniu z trastuzumabem, przez 1 rok.

Na podstawie wczesnych danych z badania, stwierdzono, że 6,8% pacjentek nigdy nie rozpoczęło terapii trastuzumabem, z powodu zaburzeń serca lub redukcji frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). U 30,5% pacjentek opóźniono podanie przynajmniej jednej dawki trastuzumabu z powodu objawów sercowych lub bezobjawowej redukcji LVEF. Z tych samych powodów leczenie trastuzumabem zakończono przedwcześnie u 18,6% osób.

Skumulowana częstość występowania niewydolności klasy III lub IV oraz zgonu z przyczyn sercowych wyniosła 4,1% w grupie z trastuzumabem (nie zaobserwowano przypadków śmierci z przyczyn sercowych) oraz 0,8% w grupie kontrolnej (1 zgon z przyczyn sercowych) ($p < 0,05$).

We wczesnych badaniach klinicznych z trastuzumabem wskazywano na ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Jest to szczególnie problematyczne, skoro większość pacjentów otrzymujących to leczenie było wcześniej eksponowanych na antracyklinę, która jest standardowym postępowaniem stosowanym w leczeniu raka piersi, a która w krótko i długookresowych obserwacjach związana była z kardiotoksycznością. [AW - 36]

Russel 2010

W retrospektywnym badaniu mającym na celu ocenę częstości występowania zdarzeń sercowych po zastosowaniu terapii skojarzonej, złożonej z doksorubicyny i cyklofosfamidu oraz trastuzumabu lub samej doksorubicyny i cyklofosfamidu, przeprowadzonym przez Adjuvant Cardiac Review and Evaluation Committee, przeanalizowano dane dotyczące łącznej liczby 173 pacjentek z rakiem sutka. W grupie samej chemioterapii oceniono 40 pacjentek, zaś w grupie z chemioterapią i trastuzumabem – 133 osób. Niewydolność serca odnotowano u 2,0% pacjentów leczonych trastuzumabem i u 0,45% pacjentek z grupy samej chemioterapii. Całkowitą lub częściową poprawę zaobserwowano u 86,1% pacjentek z grupy trastuzumabu. Spośród 5 pacjentek, które zmarły, tylko jedna otrzymywała trastuzumab. [AW - 37]

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Ocenę efektywności ekonomicznej przeprowadzono w oparciu o analizy HTA dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dla leku Herceptin® (trastuzumab) – firmę Roche Polska Sp. z o. o. [AW- 26]

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono analizę złożoną przez podmiot odpowiedzialny za obrót preparatem Herceptin® na terenie Polski - firmę Roche Polska Sp. z o.o.

Poziom wiarygodności

Dostarczona analiza zawiera ograniczenia, z których najistotniejszym jest brak próby przeprowadzenia analizy opłacalności: np. analizy kosztów efektywności lub analizy kosztów użyteczności. Autorzy przekazanego opracowania uzasadniali ten fakt brakiem badań bezpośrednio porównujących stosowanie analizowanego schematu (trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cisplatyną) ze schematami DCF lub PELF oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (ze względu na różnice w populacjach pacjentów oraz schematach dawkowania leków). Autorzy powołali się również na ustalenia ze spotkania przedstawicieli podmiotu odpowiedzialnego z przedstawicielami AOTM, które miało miejsce w siedzibie AOTM w dniu 20 kwietnia 2011r. [AW – 38, 39]

Zgodność z Wytycznymi AOTM

Dostarczone opracowanie nie jest zgodne z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

- nie przyjęto horyzontu czasowego obejmującego czas do zgonu, pomimo, iż w przypadku ocenianej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego;
- po ustaleniach z AOTM, nie zdecydowano się na wykonanie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności;
- 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;
- danych na temat efektywności eksperymentalnej nie ekstrapolowano do warunków rzeczywistej praktyki na drodze modelowania i analizy wrażliwości;
- wyników analizy ekonomicznej nie przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności;
- nie przeprowadzono analizy wrażliwości;
- nie zidentyfikowano ani też nie omówiono ograniczeń w sposób wyczerpujący (przedstawiono tylko jedno ograniczenie analizy). [AW-27]

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

Cel: ocena zasadności ekonomicznej stosowania trastuzumabu (Herceptin®) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, względem komparatorów: schematu PELF (cisplatyna, folinian wapnia, epirubicyna, 5-fluorouracyl) lub DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl).

Założenia i metody:**Perspektywa:** płatnika publicznego,

Wybór perspektywy uzasadniono faktem, iż przedstawione oszacowanie dotyczyło tylko kategorii kosztów istotnych z punktu widzenia Narodowego Funduszu Zdrowia.

Horyzont czasowy: horyzont czasowy równy średniej liczbie cykli leczenia w poszczególnych referencyjnych badaniach klinicznych, czyli 8 cykli (5,5 miesiąca) dla trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cisplatyną, 4 cykle (2,8 miesiąca) dla schematu PELF oraz 6 cykli (4,1 miesiąca) dla schematu DCF.

Przyjęty horyzont czasowy uzasadniono przyjętą techniką analityczną oraz brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego uwzględnionych schematów terapeutycznych.

Technika analityczna: zestawienie kosztów i konsekwencji.

Wybór techniki analitycznej uzasadniono brakiem badań bezpośrednio porównujących stosowanie analizowanego schematu (trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cisplatyną) oraz schematu DCF lub PELF, jak również brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (ze względu na różnice w populacjach pacjentów, dawkowaniu leków w badaniach zawierających schemat z cisplatyną i 5-fluorouracylem).

W ocenie wyników zdrowotnych wykorzystano wyniki wykonanego wcześniej przeglądu systematycznego.

Analizę kosztów przeprowadzono przy założeniu, że farmakoterapia trastuzumabem zostanie objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia (Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych). Brano pod uwagę dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej. Dane kosztowe zebrano w oparciu o zużycie zasobów określone w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym w sierpniu 2010 r. w 6 ośrodkach klinicznych na terenie Polski.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych stosowanych w terapii I rzutu,
- koszt podania chemioterapii,
- koszt terapii działań niepożądanych związanych z terapią I rzutu.

Koszty terapii pacjentów z rakiem żołądka, oszacowano na podstawie dokumentów NFZ:

- katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych,
- katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów,
- katalogu świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia,
- katalogu świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia,
- katalogu grup

Koszty substancji czynnych oszacowano na podstawie Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (trastuzumab) oraz Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (kapecytabina, 5-fluorouracyl, cisplatyna, folinian wapnia, epirubicyna, docetaksel). Przyjęto, że koszt 1 punktu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów wynosi 10 zł. Szczegółowe dane umieszczono w tabeli.

Substancja czynna	Droga podania	Wycena punktowa 1 mg	Koszt 1 mg z perspektywy NFZ [PLN]
Trastuzumab	dożylnie	■	■

Kapecytabina	doustnie	████	████
5-fluorouracyl	dożylnie	████	████
Cisplatyna	dożylnie	████	████
Folinian wapnia	dożylnie	████	████
Epirubicyna	dożylnie	████	████
Docetaksel	dożylnie	████	████

Koszt poszczególnych schematów terapeutycznych przypadający na jeden cykl leczenia oraz koszt miesięczny przyjęto na podstawie dawkowania oszacowanego na podstawie badań klinicznych, opinii ekspertów oraz zakładając, że przeciętna powierzchnia ciała pacjenta poddanego terapii z powodu przerzutowego raka żołądka będzie równa 1,7137 m², zaś średnia masa ciała będzie wynosić 62,6 kg.

Koszty podania poszczególnych produktów leczniczych, obliczono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych. Przyjęto, że chemioterapia dożylna podawana jest w ramach hospitalizacji onkologicznej u dorosłych (5.08.05.0000002). Wycenę 1 punktu w rozliczeniach między świadczeniodawcą a płatnikiem publicznym ustalono na poziomie 51,00 zł w przypadku leczenia szpitalnego. Założono, że na 1 miesiąc będzie przypadało 1,449 cykli 21-dniowych. Na podstawie powyższych obliczeń, oszacowano całkowite koszty terapii w 1 cyklu leczenia oraz koszty miesięczne. Szczegółowe dane zestawiono w tabeli.

Koszty schematów chemioterapii			
Schemat leczenia	Dawkowanie	Koszt substancji czynnych / cykl [PLN]	Koszt substancji czynnych / miesiąc [PLN]
Trastuzumab+5-FU+cis platyna – cykl 1	8 mg/kg, 800 mg/m ² x 5, 80 mg/m ² ,co 21 dni	████	████
Trastuzumab+5-FU+cis platyna – kolejne cykle	6 mg/kg, 800 mg/m ² x 5, 80 mg/m ² ,co 21 dni	████	████
Trastuzumab+kapecytabina +cisplatyna – cykl 1	8 mg/kg, 1 000 mg/m ² x 2 x 14, 80 mg/m ² , co 21 dni	████	████
Trastuzumab+ kapecytabina +cisplatyna – kolejne cykle	6 mg/kg, 1 000 mg/m ² x 2 x 14, 80 mg/m ² , co 21 dni	████	████
PELF (cisplatyna, wolinian wapnia, epirubicyna, 5-FU)	40 mg/m ² x 2, 200 mg/m ² x 4, 30 mg/m ² x 2, 300 mg/m ² x 4, co 21 dni	████	████
DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-FU)	75 mg/m ² , 75 mg/m ² , 750 mg/m ² x 5,co 21 dni	████	████
Koszty podania schematów chemioterapii			
Schemat leczenia	Liczba dni hospitalizacji	Koszt podania / cykl [PLN]	Koszt podania / miesiąc [PLN]
Trastuzumab+5-FU+cisplatyna	5	████	████
Trastuzumab+kapecytabina+cisplatyna	1	████	████

PELF (cisplatyna, folinian wapnia, epirubicyna, 5-FU)	4	██████	██████
DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-FU)	5	██████	██████
Calkowite koszty terapii			
Schemat leczenia	Calkowity koszt terapii / cykl [PLN]		Calkowity koszt terapii / miesiac [PLN]
Trastuzumab+5-FU+cis platyna – cykl 1	██████		██████
Trastuzumab+5-FU+cis platyna – kolejne cykle	██████		██████
Trastuzumab+kapecytabina +cisplatyna – cykl 1	██████		██████
Trastuzumab+ kapecytabina +cisplatyna – kolejne cykle	██████		██████
PELF (cisplatyna, wolinian wapnia, epirubicyna, 5-FU)	██████		██████
DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-FU)	██████		██████

Koszt terapii działań niepożądanych określono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych i przedstawiono w poniższej tabeli. W tej analizie również przyjęto wycenę 1 punktu w rozliczeniach między świadczeniodawcą a płatnikiem publicznym na poziomie 51,00 zł w przypadku leczenia szpitalnego.

Działanie niepożądane	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]
Biegunka	439,88
Neutropenia 3. i 4. stopnia	780,05
Leukopenia 3. i 4. stopnia	1 582,02

Wyniki

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów-konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego dla porównania stosowania trastuzumabu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub trastuzumabu z kapecytabiną i cisplatyną ze schematami DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl) oraz PELF (cisplatyna, wolinian wapnia, epirubicyna, 5-fluorouracyl), w leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

Parametr	Trastuzumab + 5-FU +cisplatyna	Trastuzumab + kapecytabina+ cisplatyna	PELF	DCF
Mediana przeżycia całkowitego [mies.]	13,8	13,8	8,1	9,2
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby [mes.]	6,7	6,7	-	-
Mediana czasu do wystąpienia progresji	7,1	7,1	4,7	5,6

choroby [mies.]				
Koszt substancji czynnych / cykl [PLN]				
Koszt podania / cykl [PLN]				
Koszt całkowity / cykl [PLN]				
Średnia liczba cykli	8	8	4	6
Koszt leczenia biegunki [PLN]	439,88	439,88	-	439,88
Koszt leczenia neutropenii [PLN]	-	-	-	780,05
Koszt leczenia leukopenii [PLN]	-	-	-	1 582,02

Całkowity koszt terapii jednego chorego na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego wynosi:

- [redacted] w przypadku stosowania trastuzumabu z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną i cisplatyną, przy założeniu średniego czasu trwania terapii wynoszącego 8 cykli,
- [redacted] w przypadku stosowania schematu PELF, przy założeniu średniego czasu trwania terapii równego 4 cykle,
- [redacted] w przypadku stosowania schematu DCF, przy założeniu średniego czasu trwania terapii równego 6 cykli.

Zastosowanie trastuzumabu z 5-FU lub kapecytabiną i cisplatyną wiązało się z uzyskaniem mediany czasu przeżycia całkowitego równej 13,8 miesięcy oraz mediany czasu przeżycia wolnego od progresji równej 6,7 miesięcy (mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 7,1 miesięcy). W grupie chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z 5-FU lub kapecytabiną i cisplatyną oszacowane koszty leczenia biegunki u jednego pacjenta wyniosły 439,88 zł.

Zastosowanie schematu PELF wiązało się z uzyskaniem mediany czasu przeżycia całkowitego równej 8,1 miesięcy oraz mediany czasu do wystąpienia progresji choroby równej 4,7 miesięcy.

Leczenie pacjentów przy użyciu schematu DCF wiązało się z uzyskaniem mediany czasu przeżycia całkowitego równej 9,2 miesięcy oraz mediany czasu do wystąpienia progresji choroby równej 5,6 miesięcy. Koszt terapii biegunki, neutropenii oraz leukopenii u jednego pacjenta, u którego zastosowano ten schemat chemioterapii wyniósł odpowiednio 439,88 zł, 780,05 zł oraz 1 582,0 zł.

Inkrementalny koszt całkowity terapii jednego chorego na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego w jednym cyklu umieszczono w tabeli poniżej.

Porównywane schematy chemioterapii	Koszt całkowity / cykl [PLN]
Trastuzumab + 5-FU + cisplatyna - cykl 1 vs PELF	[redacted]
Trastuzumab + 5-FU + cisplatyna - kolejne cykle vs PELF	[redacted]
Trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna - cykl 1 vs PELF	[redacted]
Trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna - kolejne cykle vs PELF	[redacted]
Trastuzumab + 5-FU + cisplatyna - cykl 1 vs DCF	[redacted]

Trastuzumab + 5-FU + cisplatyna - kolejne cykle vs DCF	████████
Trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna - cykl 1 vs DCF	████████
Trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna - kolejne cykle vs DCF	████████

Całkowity koszt stosowania trastuzumabu z 5- FU i cisplatyną w terapii chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego w jednym cyklu jest wyższy o:

- ██████████ odpowiednio w cyklu 1. i w kolejnych cyklach w porównaniu ze stosowaniem schematu PELF w powyższym wskazaniu,
- ██████████ zł odpowiednio w cyklu 1. i w kolejnych cyklach w porównaniu ze stosowaniem schematu DCF w powyższym wskazaniu.

Całkowity koszt stosowania trastuzumabu z kapecytabiną i cisplatyną w terapii chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego w jednym cyklu jest wyższy o:

- ██████████ odpowiednio w cyklu 1. i w kolejnych cyklach w porównaniu ze stosowaniem schematu PELF w powyższym wskazaniu,
- ██████████ odpowiednio w cyklu 1. i w kolejnych cyklach w porównaniu ze stosowaniem schematu DCF w powyższym wskazaniu. [AW-26]

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.1. Metodologia oceny

Ocenę wpływu finansowania preparatu Herceptin® (trastuzumab) ze środków publicznych na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizy HTA dostarczone przez podmiot odpowiedzialny. [AW- 6, 6a] W ocenie wykorzystano również dane finansowe NFZ przekazane w dwóch pismach: z dnia 30.09.2011r, znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0264/11/34809/TC oraz z dnia 06.10.2011r., znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0269/W25322/JSA. [AW-17, 18]

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Poziom wiarygodności

W dostarczonej analizie przyjęto założenie, że „obecnie stosowanie trastuzumabu w terapii chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego nie jest finansowane ze środków publicznych.” Nie jest ono zgodne ze stanem faktycznym. W chwili obecnej trastuzumab jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Nie podano uzasadnienia, na jakiej podstawie przy oszacowaniu populacji docelowej, w ramach wariantu maksymalnego i minimalnego, przyjęto założenie, iż poszczególne odsetki pacjentów będą większe lub mniejsze o 5% w porównaniu do odsetków w wariacie prawdopodobnym.

W analizie pominięto 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. Nie oceniono również wpływu konieczności wykonywania testów w kierunku nadekspresji HER2 na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Oceniono, że „Wprowadzenie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ obejmującego podawanie produktu leczniczego Herceptin® będzie wiązało się z dodatkowym kosztem wynikającym z konieczności przeprowadzenia badania pozwalającego na wyodrębnienie subpopulacji chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka.”

Zgodność z wytycznymi AOTM

Otrzymana analiza wpływu na system ochrony zdrowia jest zgodna z wytycznymi AOTM. [AW- 27]

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Cel: Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet była ocena konsekwencji finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab), stosowanego z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną oraz cisplatyną, w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, w terapii chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego, w Polsce, w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy Herceptin® nie jest finansowany ze środków publicznych.

Perspektywa: analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy: symulację wysokości nakładów płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym 3 lata.

Porównywane scenariusze: rozważano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym oszacowano nakłady finansowe płatnika publicznego z tytułu finansowania wybranych leków stosowanych w terapii chorych na gruczolaka żołądka, w przypadku braku finansowania ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego produktu leczniczego Herceptin®
- nowy, w którym obliczono wysokość nakładów finansowych płatnika publicznego w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia

Populacja: populację docelową stanowili pacjenci z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Wielkość populacji oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych, opinii ekspertów i oszacowań podmiotu odpowiedzialnego.

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (dane z 2008 roku) przyjęto, że liczba zachorowań na raka żołądka wynosi 5 103 rocznie. Gruczolakorak występuje u 95% (4848) pacjentów, z których połowa ma postać przerzutową (2424 osób). Dodatkowo, spośród chorych z gruczolakiem żołądka postać miejscowo-zaawansowaną ma 40% (1 939) pacjentów, zaś u 60% z nich (1163 osób), występuje postać rozsiana. Leczenie I rzutu stosuje się u 70% chorych (2511 osób, tj. 70% x (2424 + 1163)). Założono, że liczba pacjentów badanych pod kątem HER wyniesie odpowiednio 65% (1 632 osób) w I roku, 70% (1758 osób) w II roku oraz 75% (1 883 osób) w roku III. Ponieważ nadekspresja genu HER2 (subpopulacja IHC2+/FISH+ lub IHC3+) występuje u 14% pacjentów, populację docelową będzie stanowić 229, 246 oraz 264 osób odpowiednio w roku I, II oraz III. W ramach wariantów minimalnego i maksymalnego przyjęto, że odsetki pacjentów będą odpowiednio mniejsze lub większe o 5% w porównaniu z odsetkami przyjętymi w wariantcie prawdopodobnym.

Oszacowanie populacji docelowej w wariantach: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametr	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Rak żołądka	5 103	5 103	5 103
Gruczolakorak	90%	95%	100%
Przerzutowy gruczolakorak	48%	50%	53%
Miejscowo zaawansowany gruczolakorak	38%	40%	42%

Postać rozszkana	57%	60%	63%
Terapia I rzutu	67%	70%	74%
Badani pod kątem HER - rok 1	62%	65%	68%
Badani pod kątem HER - rok 2	67%	70%	74%
Badani pod kątem HER - rok 3	71%	75%	79%
Nadekspresja HER2	13%	14%	15%
Populacja docelowa - rok 1	174	229	296
Populacja docelowa - rok 2	187	246	319
Populacja docelowa - rok 3	201	264	342

Schematy terapeutyczne stosowane w I linii leczenia pacjentów na raka żołądka w Polsce oraz odsetki osób poddanych poszczególnym rodzajom leczenia oszacowano na podstawie wyników badania Sequence, przeprowadzonego w październiku 2009 r. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Schemat	Odsetek pacjentów
cisplatyna + folinian wapnia + epirubicyna + 5-fluorouracyl (PELF)	43%
docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF)	33%
5-fluorouracyl + doksorubicyna + mitomycyna	9%
kapecytabina + cisplatyna	4%
5-fluorouracyl + folinian wapnia	4%
kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna	2%
cisplatyna + 5-fluorouracyl (CF)	2%
cisplatyna + epirubicyna + 5-fluorouracyl	2%
epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina (EOX)	2%

W nowym scenariuszu na podstawie oszacowań podmiotu odpowiedzialnego, założono, że 30% chorych w roku I, 45% chorych w roku II oraz 60% chorych w roku III otrzyma leczenie trastuzumabem z kapecytabiną lub 5-FU oraz cisplatyną, spośród tych osób leczenie trastuzumabem z kapecytabiną i cisplatyną otrzyma 50% chorych w roku I, 60% w roku II oraz 70% w roku III. Pozostali pacjenci poddani zostaną terapii trastuzumabem z 5-fluorouracylem i cisplatyną. Liczby pacjentów leczonych przy użyciu poszczególnych schematów terapeutycznych w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego, w trzech wariantach: prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, przedstawiono w tabeli poniżej.

Schemat terapeutyczny	Wariant minimalny			Wariant prawdopodobny			Wariant maksymalny		
	rok I	rok II	rok III	rok I	rok II	rok III	rok I	rok II	rok III

Scenariusz istniejący									
cisplatyna + folinian wapnia + epirubicyna + 5-fluorouracyl (PELF)	75	80	86	98	106	114	127	137	147
docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF)	57	62	66	76	81	87	98	105	113
5-fluorouracyl + doksorubicyna + mitomycyna	16	17	18	21	22	24	27	29	31
kapecytabina + cisplatyna	7	7	8	9	10	11	12	13	14
5-fluorouracyl + folinian wapnia	7	7	8	9	10	11	12	13	14
kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna	3	4	4	5	5	5	6	6	7
cisplatyna + 5-fluorouracyl (CF)	3	4	4	5	5	5	6	6	7
cisplatyna + epirubicyna + 5-fluorouracyl	3	3	3	3	4	4	4	5	5
epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina (EOX)	3	3	3	3	4	4	4	5	5
Scenariusz nowy									
trastuzumab+5-FU+cisplatyna	26	34	36	34	44	48	44	57	62
trastuzumab+kapecytabina+cisplatyna	26	50	84	34	66	111	44	86	144
cisplatyna + folinian wapnia + epirubicyna + 5-fluorouracyl (PELF)	52	44	35	69	58	45	89	75	59
docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF)	40	34	27	53	45	35	68	58	45
5-fluorouracyl + doksorubicyna + mitomycyna	11	9	7	14	12	10	19	16	12
kapecytabina + cisplatyna	5	4	3	6	5	4	8	7	5
5-fluorouracyl + folinian wapnia	5	4	3	6	5	4	8	7	5
kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna	2	2	2	3	3	2	4	4	3
cisplatyna + 5-fluorouracyl (CF)	2	2	2	3	3	2	4	4	3
cisplatyna + epirubicyna + 5-fluorouracyl	2	2	1	2	2	2	3	3	2
epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina (EOX)	2	2	1	2	2	2	3	3	2

W analizie kosztów uwzględniono dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej. Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych. Dane kosztowe zebrano w sierpniu 2011 roku w oparciu o zużycie zasobów określone w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym w 5 ośrodkach klinicznych w Polsce, w sierpniu 2010 r.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe:

- koszt substancji czynnych stosowanych w terapii I rzutu,
- koszt podania chemioterapii.

Przy ocenie kosztów terapii chorych na raka żołądka, wzięto pod uwagę koszty ponoszone przez Narodowy Fundusz Zdrowia, ujęte w następujących dokumentach:

- Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych,
- Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów,
- Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia,
- Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia.

Koszty substancji czynnych oszacowano na podstawie Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (trastuzumab) oraz Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (kapecytabina, 5-fluorouracyl, cisplatyna, folinian wapnia, epirubicyna, docetaksel, oksaliplatyna, doksorubicyna i mitomycyna). Przyjęto, że koszt 1 punktu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów wynosi 10 zł. Szczegółowe dane umieszczono w tabeli.

Substancja czynna	Droga podania	Wycena punktowa 1 mg	Koszt 1 mg z perspektywy NFZ [PLN]
Trastuzumab	dożylnie	████	████
Kapecytabina	doustnie	████	████
5-fluorouracyl	dożylnie	████	████
Cisplatyna	dożylnie	████	████
Folinian wapnia	dożylnie	████	████
Epirubicyna	dożylnie	████	████
Docetaksel	dożylnie	████	████
Oksaliplatyna	dożylnie	████	████
Doksorubicyna	dożylnie	████	████
Mitomycyna	dożylnie	████	████

Koszty podania poszczególnych produktów leczniczych, obliczono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych. Przyjęto, że chemioterapia dożylna podawana jest w ramach hospitalizacji onkologicznej u dorosłych (5.08.05.0000002). Wycenę 1 punktu w rozliczeniach między świadczeniodawcą a płatnikiem publicznym ustalono na poziomie 51 zł w przypadku leczenia szpitalnego, 9 zł w przypadku ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz 10 zł w przypadku substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Założono, że na 1 miesiąc będzie przypadało około 1,5 cykli 21-dniowych lub 1,09 cykli 28-dniowych. Na podstawie powyższych obliczeń, oszacowano całkowite koszty terapii w 1 cyklu leczenia oraz koszty miesięczne. Szczegółowe dane zestawiono w tabeli.

Koszty schematów chemioterapii			
Schemat leczenia	Dawkowanie	Koszt substancji czynnych / cykl [PLN]	Koszt substancji czynnych / miesiąc [PLN]
Trastuzumab+5-FU+cis platyna – cykl 1	8 mg/kg, 800 mg/m ² x 5, 80 mg/m ² , co 21 dni	████	████
Trastuzumab+5-FU+cis platyna – kolejne cykle	6 mg/kg, 800 mg/m ² x 5, 80 mg/m ² , co 21 dni	████	████

Trastuzumab+kapecytabina +cisplatyna – cykl 1	8 mg/kg, 1 000 mg/m ² x 2 x 14, 80 mg/m ² , co 21 dni	██████	██████
Trastuzumab+ kapecytabina +cisplatyna – kolejne cykle	6 mg/kg, 1 000 mg/m ² x 2 x 14, 80 mg/m ² , co 21 dni	██████	██████
PELF (cisplatyna, folinian wapnia, epirubicyna, 5-FU)	30 mg/m ² x 3+100 mg/m ² x 3+50 mg/m ² +500 mg/m ² x 3; co21 dni	██████	██████
DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-FU)	75 mg/m ² , 75 mg/m ² , 750 mg/m ² x 5,co 21 dni	██████	██████
5-fluorouracyl + doksorubicyna + mitomycyna	500 mg/m ² x 3 + 20 mg/m ² x 3 + 4 mg/m ² x 3; co 28 dni	██████	██████
kapecytabina + cisplatyna	1 250 mg/m ² x 2 x 14 + 80 mg/m ² ; co 21 dni	██████	██████
5-fluorouracyl + folinian wapnia	425 mg/m ² x 5 + 25 mg/m ² x 5; co 28 dni	██████	██████
kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna	1 250 mg/m ² x 2 x 14 + 20 mg/m ² x 3 + 5 mg/m ² ; co 21 dni	██████	██████
cisplatyna + 5-fluorouracyl (CF)	80 mg/m ² + 800 mg/m ² x 4; co 28 dni	██████	██████
cisplatyna + epirubicyna + 5-fluorouracyl	80 mg/m ² + 100 mg/m ² + 500 mg/m ² x 3; co 28 dni	██████	██████
epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina (EOX)	50 mg/m ² + 130 mg/m ² + 625 mg/m ² x 2 x 14; co 21 dni	██████	██████

Koszty podania schematów chemioterapii

Schemat leczenia	Liczba dni hospitalizacji	Koszt podania / cykl [PLN]	Koszt podania / miesiąc [PLN]
Trastuzumab+5-FU+cisplatyna	5	██████	██████
Trastuzumab+kapecytabina+cisplatyna	1	██████	██████
PELF (cisplatyna, folinian wapnia, epirubicyna, 5-FU)	3	██████	██████
DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-FU)	5	██████	██████
5-fluorouracyl + doksorubicyna + mitomycyna	3	██████	██████
Kapecytabina + cisplatyna	1	██████	██████
5-fluorouracyl + folinian wapnia	5	██████	██████
Kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna	3	██████	██████
Cisplatyna + 5-fluorouracyl (CF)	4	██████	██████

Cisplatyna + epirubicyna + 5-fluorouracyl	3	██████	██████
Epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina	1	██████	██████
Calkowite koszty terapii			
Schemat leczenia	Calkowity koszt terapii / cykl [PLN]	Calkowity koszt terapii / miesiac [PLN]	
Trastuzumab+5-FU+cis platyna – cykl 1	██████	██████	
Trastuzumab+5-FU+cis platyna – kolejne cykle	██████	██████	
Trastuzumab+kapecytabina +cisplatyna – cykl 1	██████	██████	
Trastuzumab+ kapecytabina +cisplatyna – kolejne cykle	██████	██████	
PELF (cisplatyna, wolinian wapnia, epirubicyna, 5-FU)	██████	██████	
DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-FU)	██████	██████	
5-fluorouracyl + doksorubicyna + mitomycyna	██████	██████	
kapecytabina + cisplatyna	██████	██████	
5-fluorouracyl + folinian wapnia	██████	██████	
kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna	██████	██████	
cisplatyna + 5-fluorouracyl (CF)	██████	██████	
cisplatyna + epirubicyna + 5-fluorouracyl	██████	██████	
epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina (EOX)	██████	██████	

Analizę wrażliwości przeprowadzono celem weryfikacji stabilności wyników. Parametry niepewne oraz zakresy ich wartości podano w tabeli.

Parametr	Wartość minimalna	Wartość podstawowa	Wartość maksymalna
Nadekspresja HER2	████	████	████
Stopień przejścia w kolejnych latach	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów otrzymujących trastuzumab+ 5-FU+cisplatynę lub trastuzumab+kapecytabinę+cisplatynę (w kolejnych latach)	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████
Koszt podania chemioterapii dożylniej +/- 20%	██████████	██████████	██████████

Wyniki

Wariant podstawowy.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy finansowej w **wariancie podstawowym**, w postaci całkowitych nakładów płatnika publicznego ponoszonych w ramach scenariusza istniejącego i scenariusza nowego, a także w postaci kosztów inkrementalnych.

Rok	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszt inkrementalny [PLN]
	Koszt substancji czynnych [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji czynnych [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	
I	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
II	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
III	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Koszty całkowite z tytułu realizacji scenariusza istniejącego (brak finansowania produktu leczniczego Herceptin® ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ) wyniosły z perspektywy płatnika publicznego: ██████████.

Koszty całkowite wynikające z realizacji nowego scenariusza (finansowanie produktu leczniczego Herceptin® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ) wyniosły z perspektywy płatnika publicznego: ██████████.

Koszty inkrementalne wynikające z finansowania trastuzumabu stosowanego z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną oraz cisplatyną w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego wyniosą ██████████. Koszty te generowane będą przez pacjentów włączonych do terapii w danym roku oraz pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w latach poprzednich i nadal żyją (tj. 229 osób w I roku, 246 w roku II i 264 osób w roku III). Koszt inkrementalny na 1 pacjenta wyniesie zatem ██████████ od podjęcia decyzji o finansowaniu trastuzumabu ze środków w publicznych.

Wariant minimalny.

Wyniki analizy finansowej w **wariancie minimalnym**, w postaci całkowitych nakładów płatnika publicznego ponoszonych w ramach scenariusza istniejącego i scenariusza nowego, a także w postaci kosztów inkrementalnych zestawiono w poniższej tabeli.

Rok	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszt inkrementalny [PLN]
	Koszt substancji czynnych [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji czynnych [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	
I	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
II	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
III	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Koszty całkowite z tytułu realizacji scenariusza istniejącego (brak finansowania produktu leczniczego Herceptin® ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ) wyniosły w wariantcie minimalnym: [REDACTED].

Koszty całkowite wynikające z realizacji nowego scenariusza (finansowanie produktu leczniczego Herceptin® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ) wyniosły z perspektywy płatnika publicznego: [REDACTED].

Koszty inkrementalne wynikające z finansowania trastuzumabu stosowanego z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną oraz cisplatyną w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia przelykowo-żołądkowego wyniosą dodatkowo [REDACTED]. Koszty te generowane będą przez pacjentów włączonych do terapii w danym roku oraz pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w latach poprzednich i nadal żyją (tj. 174 osób w I roku, 187 w roku II i 201 osób w roku III). Koszt inkrementalny na 1 pacjenta wyniesie zatem [REDACTED] od podjęcia decyzji o finansowaniu trastuzumabu ze środków w publicznych.

Wariant maksymalny.

Wyniki analizy finansowej w wariantcie maksymalnym, w postaci całkowitych nakładów płatnika publicznego ponoszonych w ramach scenariusza istniejącego i scenariusza nowego, a także koszty inkrementalne przedstawiono poniżej.

Rok	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszt inkrementalny [PLN]
	Koszt substancji czynnych [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji czynnych [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie maksymalnym koszty całkowite w scenariuszu istniejącym wyniosły [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku, zaś koszty całkowite w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] [REDACTED] od rozpoczęcia finansowania preparatu Herceptin® ze środków publicznych.

Po podjęciu decyzji o finansowaniu leku Herceptin® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ, wydatki NFZ wzrosną o [REDACTED]. Koszty te generowane będą przy założeniu, że w pierwszym roku do programu zakwalifikowanych zostanie 296, w roku drugim 319 osób, zaś w roku III 342 pacjentów. Koszty inkrementalne w przeliczeniu na 1 pacjenta wyniosą odpowiednio [REDACTED].

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci kosztu inkrementalnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametr	Rok I [PLN]	Rok II [PLN]	Rok III [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[AW-6]

6.3.3.2. Informacje z innych źródeł

Na podstawie danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia, przekazanych w dwóch pismach: z dnia 30 września 2011r, znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0264/W/24809/TC oraz z dnia 6 października 2011r., znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0269/W25322/JSA, można stwierdzić, że w ramach programu z zakresu chemioterapii niestandardowej, na substancje czynne finansowane w leczeniu raka żołądka (rozpoznanie ICD-10: C16, 0-9) wydano ze środków publicznych łącznie 13 956 000 zł w 2008 roku, 11 404 439 zł w 2009 roku, 12 271 410 zł w 2010 roku i 8 076 021 zł w roku 2011.

Poniżej zestawiono liczby pacjentów, dla których wydano zgodę na terapię trastuzumabem w ramach programu chemioterapia niestandardowa w poszczególnych wskazaniach oraz wydatki NFZ z tego tytułu w latach 2010 i 2011.

Rok	Wskazanie	Liczba pacjentów ze zgody	Wartość leku ze zgody [PLN]
2009	Nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50, 0-9)	51	6 718 889,89
2010	Rak żołądka (ICD-10: C 16, 0-9)	14-16*	1 502 384,27
	Nowotwór złośliwy kości długich kończyny dolnej (ICD-10: C40.2)	2	125 936,98
	Nowotwór złośliwy skóry, nie określony (ICD-10: 44.9)	1	1 160 852,46
	Nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50, 0-9)	24	3 997 386,90

	Łącznie	43	6 990 564,61
2011	Rak żołądka (ICD-10: C 16, 0-9)	26-27**	4 359 477,20
	Nowotwór złośliwy skóry, nie określony (ICD-10: 44.9)	1	412 748,32
	Nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50, 0-9)	13	1 120 372,25
	Łącznie	41	6 421 445,87

*NFZ przekazał trzy różne dane, w których liczbę pacjentów, którzy otrzymali zgodę na leczenie trastuzumabem, określono odpowiednio na 14,15 i 16 osób

**26 lub 27 osób

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w 2009 i 2010 roku największe wydatki NFZ, tj 6,7 mln PLN w roku 2009 i prawie 4 mln PLN w roku 2010, odnotowano w ramach finansowania trastuzumabu we wskazaniach związanych z rakiem sutka. Wydatki płatnika przeznaczone na finansowanie trastuzumabu w leczeniu raka żołądka wyniosły w roku 2010 ponad 1,5 mln PLN. Oprócz tego w roku 2010 lek był finansowany we wskazaniu nowotwór złośliwy kości długich kończyny dolnej (wydatki wyniosły ok. 126 tys. PLN) oraz nowotwór złośliwy skóry (wydatki rzędu 1,1 mln PLN).

W roku 2011 do chwili obecnej na finansowanie trastuzumabu w ramach programu chemioterapia niestandardowa, NFZ przeznaczył 6,4 mln PLN, z których 4,4 mln PLN przeznaczono na finansowanie tego leku we wskazaniu rak żołądka, zaś 1,1 mln PLN na leczenie raka sutka. Ponadto wydano zgodę na leczenie 1 pacjenta we wskazaniu nowotwór złośliwy skóry (413 tys. PLN). [AW-17, 18]

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010 roku, trastuzumab w leczeniu raka piersi finansowany jest także w ramach terapeutycznego programu NFZ. [AW-40]

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

„Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Herceptin® ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększy dostępność analizowanej interwencji dla chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego, co spowoduje, że u tych chorych uzyska się lepsze wyniki terapii, tj. dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby.

Stosowanie produktu leczniczego Herceptin® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie trastuzumabem chorych na raka żołądka nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy stosowania dodatkowych środków ostrożności. Ośrodki prowadzące leczenie chorych na nowotwory mogą prowadzić terapię produktem leczniczym Herceptin®.

Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Herceptin® nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak: transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego na wizyty związane z podawaniem ocenianego produktu leczniczego, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, itp.). Wprowadzenie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ obejmującego podawanie produktu leczniczego Herceptin® będzie wiązało się z dodatkowym kosztem wynikającym z konieczności przeprowadzenia badania pozwalającego na wyodrębnienie subpopulacji chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Herceptin® nie wpłynie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, jedynie stwarza konieczność dokonania zmian w

przepisach poprzez wprowadzenie trastuzumabu do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ (odpowiednie Rozporządzenie Ministra Zdrowia oraz Zarządzenie Prezesa NFZ) dla analizowanego wskazania. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Oceniana technologia spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego zawarte w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach:

- wpływa na poprawę zdrowia obywateli poprzez poprawę jakości życia oraz wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby,
- cechuje ją wyższą skuteczność kliniczna w odniesieniu do innych produktów leczniczych stosowanych w terapii gruczolakoraka żołądka oraz porównywalny poziom bezpieczeństwa [11].

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana (chorzy na HER2+ gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego). Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię.

Mając na uwadze specyfikę analizowanego stanu chorobowego, należy się spodziewać dużej korzyści klinicznej w małej grupie pacjentów (ok. 70-160 pacjentów rocznie). Należy uznać, że stosowanie trastuzumabu jest opcją terapeutyczną dla osób o największych potrzebach zdrowotnych (chorzy na HER2+ gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego), dla których obecnie dostępne metody leczenia są mało skuteczne.

Rozważana w niniejszym opracowaniu decyzja nie będzie powodować problemów społecznych. Pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej:

- poprawi poziom satysfakcji chorych na raka żołądka z otrzymanej opieki medycznej,
- nie grozi niezakończonym postępowaniem przez pacjenta,
- nie będzie wywoływać lęku,
- nie spowoduje, ani nie zmieni stygmatyzacji,
- nie będzie generować dylematów moralnych oraz problemów dotyczących płci czy rodzinnych.

Stosowanie produktu leczniczego Herceptin® nie wymaga szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; nie wymaga również zapewnienia pacjentowi poufności postępowania. W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Herceptin® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia nie zidentyfikowano przeciwników decyzji”. [AW-6]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie podano

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Finansowanie z publicznych środków trastuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluorouracyl lub kapecytabina) – u chorych na uogólnionego (obecność przerzutów odległych) gruczolakoraka żołądka z nadekspresją białka HER2 (odczyn immunohistochemiczny – 3+) jest uzasadnione, ponieważ w badaniu III fazy stwierdzono w porównaniu do wyłącznej chemioterapii:

- znamienne wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w przypadku chorych z nadekspresją HER2 (mediana – odpowiednio – 17,9 i 12,3 miesiąca, zmniejszenie względnego ryzyka zgonu – 42%);
- znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku chorych z nadekspresją HER2 (mediana – odpowiednio – 7,6 i 5,5 miesiąca, zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby – 36%);
- znamienne zwiększenie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w przypadku całej populacji chorych w badaniu (odpowiednio – 47,3% i 34,5%);

Częstość niepożądanych działań w stopniach 3. i 4. – w związku z leczeniem – w porównywanych grupach chorych nie różniła się znamienne, aczkolwiek występowanie niepożądanych działań było nieco częstsze w grupie chorych otrzymujących trastuzumab (nie opublikowano wyników porównawczej oceny jakości życia chorych w badaniu).” [AW-4]

„Dzięki dołączeniu trastuzumabu do chemioterapii zawierającej cis platynę i fluoropirymidynę uzyskano wyraźne i klinicznie istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych z nadekspresją HER2 ocenioną immunohistochemicznie na 3+ (mediana 17,9 v. 12,3 mies.).

Istnieje zdefiniowany molekularny czynnik predykcyjny (HER2), który jest łatwy do oznaczenia przy użyciu dobrze walidowanego i komercyjnie dostępnego testu immunohistochemicznego.

Objawy niepożądane wynikające z dodania trastuzumabu do chemioterapii są w pełni akceptowalne.” [AW-41].

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Skuteczność kliniczna

Celem dostarczonej analizy była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego trastuzumab (Herceptin®), stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną lub 5-fluorouracylem w porównaniu do schematów PELF (cisplatyna + epirubicyna + folinian wapnia + 5-fluorouracyl) lub DCF (docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl) w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej. Ze względu na brak możliwości wykonania porównania bezpośredniego TCK/TCF (trastuzumab (Herceptin®) w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną lub w skojarzeniu cisplatyną oraz 5-fluorouracylem względem zidentyfikowanych komparatorów, jak również brak możliwości wykonania porównania pośredniego, zdecydowano się przedstawić wyniki jednego badania typu RCT, w którym schemat TCK lub TCF porównywano względem CK (cisplatyny i kapecytabiny) lub CF (cisplatyny i 5-fluorouracylu). Badanie ToGA było wielośrodkową próbą kliniczną III fazy, którego jakość oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Do badania włączono pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy nie byli wcześniej poddawani terapii z powodu choroby rozsianej.

Na podstawie wykonanej analizy odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia przy ocenie następujących punktów 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 odnotowano znamienych statystycznie różnic pod kątem braku całkowitej odpowiedzi na leczenie i braku stabilizacji choroby.

Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie jednego badania klinicznego z randomizacją (ToGA) stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona w ocenianych grupach. Pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano różnic istotnych statystycznie przy ocenie działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia oraz działań niepożądanych prowadzących do śmierci w ciągu 60-ciu dni i częstości wycofywania pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Przy ocenie poszczególnych działań niepożądanych, w grupie z trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią stwierdzono istotnie statystycznie większe różnice w porównaniu z samą chemioterapią odnośnie ryzyka wystąpienia:

- biegunki: bez względu na stopień nasilenia: RR=1,34 (95% CI: 1,06; 1,71), NNH=11 (95% CI: 6; 53), p=0,018,
- biegunki w 3 lub 4 stopniu nasilenia: RR=2,42 (95% CI: 1,22; 4,79), NNH=19 (95% CI: 10; 72), p=0,013
- zapalenia jamy ustnej: RR=1,65 (95% CI: 1,17; 2,32), NNH=11 (95% CI: 6; 31), p=0,005,
- zapalenia śluzówki (błony śluzowej): RR=2,03 (95% CI: 1,18; 3,48), NNH=16 (95% CI: 9; 16), p=0,013,
- zapalenia nosogardzieli: RR=2,15 (95% CI: 1,24; 3,72), NNH=15 (95% CI: 9; 49), p=0,008,
- dreszczy: OR_{Peto}=7,88 (95% CI: 3,42; 18,13), p<0,05,
- utraty masy ciała: RR=1,70 (95% CI: 1,19; 2,43), NNH=11 (95% CI: 6; 30), p=0,004,
- zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory: RR=5,26 (95% CI: 1,55; 17,86), NNH=23 (95% CI: 13; 64) p=0,006.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania trastuzumabu (Herceptin®) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, względem komparatorów: schematu PELF (cisplatyna, folinian wapnia, epirubicyna, 5-fluorouracyl) lub DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl). 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 trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cisplatyną, 4 cykle (2,8 miesiąca) dla schematu PELF oraz 6 cykli (4,1 miesiąca) dla schematu DCF. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie analizowanego schematu (trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cisplatyną) oraz schematu

DCF lub PELF, jak również brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, nie wykonano analizy kosztów-efektywności, a jedynie zestawienie kosztów i konsekwencji.

Całkowity koszt terapii jednego pacjenta z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego wynosi:

- [REDAKTOWANE] w przypadku stosowania trastuzumabu z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną i cisplatyną,
- [REDAKTOWANE] w przypadku stosowania schematu PELF,
- [REDAKTOWANE] w przypadku stosowania schematu DCF.

Zastosowanie trastuzumabu z 5-FU lub kapecytabiną i cisplatyną wiązało się z uzyskaniem mediany czasu przeżycia całkowitego równej 13,8 miesiący oraz mediany czasu przeżycia wolnego od progresji równej 6,7 miesiący (mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 7,1 miesiący). W grupie chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z 5-FU lub kapecytabiną i cisplatyną oszacowane koszty leczenia biegunki u jednego pacjenta wyniosły 439,88 zł.

Zastosowanie schematu PELF wiązało się z uzyskaniem mediany czasu przeżycia całkowitego równej 8,1 miesiący oraz mediany czasu do wystąpienia progresji choroby równej 4,7 miesiący.

Leczenie pacjentów przy użyciu schematu DCF wiązało się z uzyskaniem mediany czasu przeżycia całkowitego równej 9,2 miesiący oraz mediany czasu do wystąpienia progresji choroby równej 5,6 miesiący. Koszt terapii biegunki, neutropenii oraz leukopenii u jednego pacjenta, u którego zastosowano ten schemat chemioterapii wyniósł odpowiednio 439,88 zł, 780,05 zł oraz 1 582,0 zł.

Koszt całkowity stosowania trastuzumabu z 5- FU i cisplatyną w terapii jednego chorego na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego w jednym cyklu jest wyższy o:

- [REDAKTOWANE] odpowiednio w cyklu 1. i w kolejnych cyklach w porównaniu ze stosowaniem schematu PELF w powyższym wskazaniu,
- [REDAKTOWANE] odpowiednio w cyklu 1. i w kolejnych cyklach w porównaniu ze stosowaniem schematu DCF w powyższym wskazaniu.

Całkowity koszt stosowania trastuzumabu z kapecytabiną i cisplatyną w terapii chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego w jednym cyklu jest wyższy o:

- [REDAKTOWANE] odpowiednio w cyklu 1. i w kolejnych cyklach w porównaniu ze stosowaniem schematu PELF w powyższym wskazaniu,
- [REDAKTOWANE] odpowiednio w cyklu 1. i w kolejnych cyklach w porównaniu ze stosowaniem schematu DCF w powyższym wskazaniu.

Analiza wpływu na budżet

Celem przedstawionej analizy wpływu na budżet była ocena konsekwencji finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab), stosowanego z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną oraz cisplatyną, w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, w terapii chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego, w Polsce, w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy Herceptin® nie jest finansowany ze środków publicznych. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 3 letnim horyzoncie czasowym. W analizie pominięto 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.

W wariantcie podstawowym analizy stwierdzono, iż koszty inkrementalne wynikające z finansowania trastuzumabu stosowanego z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną oraz cisplatyną w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego wyniosą dodatkowo [REDAKTOWANE]

[REDACTED]. W wariancie minimalnym koszty inkrementalne wyniosły odpowiednio [REDACTED], zaś w wariancie maksymalnym: [REDACTED].

Na podstawie danych przekazanych przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia można stwierdzić, że w 2009 i 2010 roku największe wydatki NFZ, tj. 6,7 mln PLN w roku 2009 i prawie 4 mln PLN w roku 2010, odnotowano w ramach finansowania trastuzumabu we wskazaniach związanych z rakiem sutka. Wydatki płatnika przeznaczone na finansowanie trastuzumabu w leczeniu raka żołądka wyniosły w roku 2010 ponad 1,5 mln PLN. Oprócz tego w roku 2010 lek był finansowany we wskazaniu nowotwór złośliwy kości długich kończyny dolnej (wydatki wyniosły ok. 126 tys. PLN) oraz nowotwór złośliwy skóry (wydatki rzędu 1,1 mln PLN).

W roku 2011 do chwili obecnej na finansowanie trastuzumabu w ramach programu chemioterapia niestandardowa, NFZ przeznaczył 6,4 mln PLN, z których 4,4 mln PLN przeznaczono na finansowanie tego leku we wskazaniu rak żołądka, zaś 1,1 mln PLN na leczenie raka sutka.

8. Piśmiennictwo/Załączniki

- AW-1. Pismo zlecające znak: MZ-PLE-460-8365-393/GB/1), z dnia 3 marca 2011r.;
- AW-2. 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* 21 (Supplement 5): v50–v54, 2010;
- AW-3. De Vita F. et. al. „Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target”; *Cancer Treatment Reviews* 36S3 (2010) S11–S15;
- AW-4. Prof. dr hab. Maciej Krzakowski; stanowisko eksperckie;
- AW-5. Herceptin (trastuzumab); Charakterystyka Produktu Leczniczego;
- AW-6. ██████████; „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) stosowanego z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną oraz cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia przelykowo-żołądkowego, w Polsce”, Centrum HTA, Kraków sierpień 2011;
- AW-7. Polska Unia Onkologii, „Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r.”
- AW-8. Polska Unia Onkologii, Nowotwory żołądka, trzustki i brodawki Vatera, wątroby, pęcherzyka i przewodów żółciowych oraz jelita cienkiego;
- AW-9. MacKenzie M, Spithoff K, Jonker D, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. “Systemic therapy for advanced gastric cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario”; 2010 Dec 16. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-26;
- AW-10. National Comprehensive Cancer Network, “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Gastric Cancer”, V.2.2009;
- AW-11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, “Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline.”, June 2006;
- AW-12. 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)”, 16 ferier 2011;
- AW-13. Scottish Medicines Consortium, “Re-submission: trastuzumab 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®). SMC No. (623/10)”, 14 January 2011;
- AW-14. Scottish Medicines Consortium, “Trastuzumab 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®). SMC No. (623/10), 09 July 2010;
- AW-15. National Institute for Health and Clinical Excellence, “Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer”, NICE technology appraisal guidance 208, November 2010;
- AW-16. Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité; “Décision(s) ministérielle(s): Code INAMI : 00368596, HERCEPTIN 150 mg”, 23-07-2010;
- AW-17. pismo NFZ znak NFZ/CF/DGL/2011/073/0264/w/24829/TC z dnia 30.09.2011r.;
- AW-18. pismo NFZ znak NFZ/CF/DGL/2011/073/0269/W25322/JSA z dnia 06.10.2011r.;
- AW-19. Refundacja – Czechy;
- AW-20. Refundacja – Słowenia;
- AW-21. Refundacja – Słowacja;
- AW-22. Refundacja – Szwecja;
- AW-23. Refundacja – Finlandia;
- AW-24. ██████████; „Zastosowanie produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem z cis platyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej (aspekty refundacyjno–kosztowe). Analiza problemu decyzyjnego”; Centrum HTA, Kraków sierpień 2011;

- AW-25. ██████████; „Analiza kliniczna produktu leczniczego trastuzumab (Herceptin®) stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną lub 5-fluorouracylem w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsiaanej w porównaniu do wybranych komparatorów (schemat PELF oraz DCF). Przegląd systematyczny badań klinicznych.” Centrum HTA, Kraków sierpień 2011;
- AW-26. ██████████ „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania trastuzumabu (Herceptin®) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cis platyną w leczeniu I linii chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego w odniesieniu do wskazanych komparatorów. Analiza farmakoekonomiczna.” Centrum HTA, Kraków sierpień 2011;
- AW-27. Ocena zgodności z wytycznymi AOTM_checklist
- AW-28. 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, open-label, randomised controlled trial”, *www.thelancet.com* Published online August 20, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-x;
- AW-29. Cocconi G et. al., “Fluorouracil, Doxorubicin, and Mitomycin Combination Versus PELF Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Prospective Randomized Trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research”, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 12, No 12 (December), 1994: pp 2687-2693;
- AW-30. Cocconi G et. al., “Cisplatin, epirubicin, leucovorin and 5-fluorouracil (PELF) is more active than 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate (FAMTX) in advanced gastric carcinoma”, *Annals of Oncology* 14: 1258–1263, 2003;
- AW-31. Van Cutsem E et. al., “Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group”, *Journal of Clinical Oncology*, VOL. 24 , No. 31, pp: 4991-4997, NOVEMBER 1 2006;
- AW-32. Roth AD et. al., “Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil; Docetaxel and Cisplatin; and Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil As Systemic Treatment for Advanced Gastric Carcinoma: A Randomized Phase II Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research”, *Journal of Clinical Oncology*, VOL. 25, No. 22, pp: 3217-3223, AUGUST 1 2007;
- AW-33. Wagner AD et. al., „Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review)”, *The Cochrane Library* 2010, Issue 3;
- AW-34. Croxtall JD et. al., “Trastuzumab In HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer”, *Drugs* 2010; 70 (17): 2259-2267;
- AW-35. 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, May 2010;
- AW-36. Prescrire International, February 2006, Vol. 15, No. 81, pp:19;
- AW-37. Russel et.al., “Independent Adjudication of Symptomatic Heart Failure With the Use of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Trastuzumab Adjuvant Therapy: A Combined Review of Cardiac Data From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 Clinical Trials”, *Journal of Clinical Oncology*, VOL. 28, No. 21, pp: 3416-3421, JULY 20 2010;
- AW-38. Notatka AOTM ze spotkania z firmą Roche w dniu 20.04.2011r.;
- AW-39. Notatka firmy Roche ze spotkania z AOTM w dniu 20.04.2011r.;
- AW-40. ZAŁĄCZNIK do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010 r. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji: 1. LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50);
- AW-41. Dr hab. med. Piotr Potemski, stanowisko eksperckie;
- AW-42. Pismo MZ przekazujące projekt terapeutycznego programu zdrowotnego, znak MZ-PLA-460-12508-10/GB/11 z dnia 17.10.2011r.