



Rekomendacja nr 93/2012

z dnia 30 października 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva,
erlotynib, tabl.powlek., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278,
w ramach programu lekowego Erlotynib - leczenie chorych
na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Jednocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278, w ramach programu lekowego „Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Prezes Agencji równocześnie podziela opinię Rady Przejrzystości i przychyliła się do zasadności finansowania produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, uważając za niezbędne przedstawienie propozycji (nie uwzględniającej bezpłatnego przekazywania testów diagnostycznych), skutkującej obniżeniem kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.

Biorąc pod uwagę złożoność choroby, terapia



erlotynibem ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i pozytywny wpływ na jakość życia chorych.

Prezes Agencji przychyliła się do zdania [REDAKTOWANE], przywołanego w stanowisku Rady Przejrzystości odnośnie uwzględnienia w kryteriach kwalifikacji do programu:

- braku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu,
- upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG/WHO).

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił nazwę programu, w którym lek ma być refundowany jako: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca erlotynibem.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C 34). Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne stanowiące około 95% wszystkich raków płuca:

- drobnokomórkowy – DRP (ok. 15%),
- niedrobnokomórkowy – NDRP: rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), rak niepłaskonabłonkowy (rak gruczołowy, ok. 40%; rak wielkokomórkowy, ok. 10%)

Podstawową cechą różnicującą DRP i NDRP jest podatność na chemioterapię. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia. DRP charakteryzuje się natomiast szczególnie szybkim wzrostem, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów oraz znaczną podatnością na chemioterapię, która stanowi podstawową metodę leczenia tego nowotworu.

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, a także niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz czynników genetycznych.

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich kilku latach rak płuca rozpoznaje się u około 15 tys. mężczyzn i około 5,5 tys. kobiet (standaryzowane współczynniki zachorowalności, odpowiednio, około 52 i 15/100 tys. osób). Spośród nowotworów złośliwych jest przyczyną największej liczby zgonów kobiet i mężczyzn. W 2008 roku zarejestrowano 22 512 zgonów, w tym 16 880 u mężczyzn i 5632 u kobiet (wskaźnik struktury, odpowiednio, 32,3% i 13,8%). Standaryzowany współczynnik umieralności na 100 tys. osób wyniósł w 2008 roku 61,5 u mężczyzn i 15,5 u kobiet. Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.

U chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu, w zależności od stopnia zaawansowania, prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia wynosi 20-70%, a najczęstszą formą niepowodzenia, niezależnie od stopnia zaawansowania, jest rozsiew nowotworu.

Zgodnie z danymi NFZ liczba leczonych pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C34) w roku 2010 wynosiła 51 160, natomiast w roku 2011 55 839 osób.

Na podstawie opinii ekspertów, stosowanie erlotynibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii) niedrobnokomórkowego raka płuca może dotyczyć około 600 chorych rocznie, a przybliżona liczba osób, u których erlotynib byłby stosowany po objęciu refundacją szacowana jest na poziomie 200 – 300 chorych rocznie. Natomiast liczba osób w Polsce ze wskazaniem: niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania, którzy wcześniej z powodu zaawansowanego nowotworu nie byli poddawani leczeniu farmakologicznemu to około 4 tys. chorych rocznie.

Leczenie NDRP jest zależne od stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego pacjenta. Metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne w uzasadnionych przypadkach kojarzone z innymi metodami leczenia takimi jak radio- lub chemioterapia przed- lub pooperacyjna.

Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemioterapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzskrzelowych.

Zaleca się stosowanie 2-lekowych schematów zawierających cisplatynę w połączeniu z chemioterapeutykiem III generacji (winorelbina, gemcytabina docetaksel, paklitaksel). U chorych na niepłaskonabłonkowego raka (szczególnie gruczolakoraka) można rozważyć zastosowanie w I linii skojarzenia cisplatyny i pemetreksedu. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań.

W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed, natomiast nie ma uzasadnienia dla stosowania innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy).

U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę. Nie zaleca się stosowania III linii leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (receptora typu 1. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, HER1). EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR, co prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci

Erlotynib jest wnioskowany do refundacji we wskazaniu: miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy rak płuca (C 34)

Zarejestrowane wskazania dla erlotynibu to:

- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):
 - w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR;
 - w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.

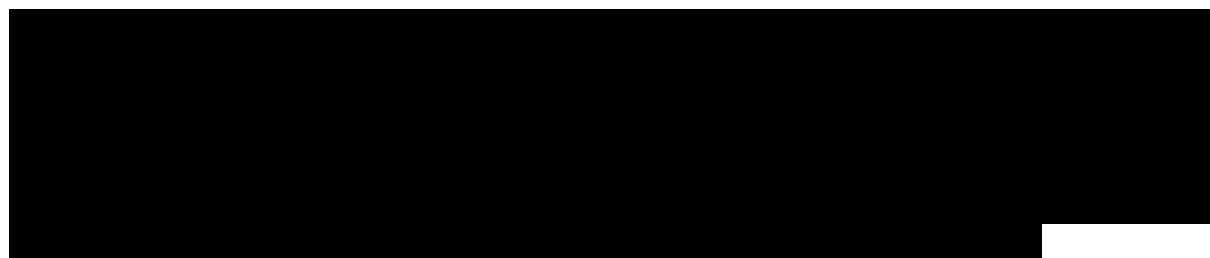
- w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.
- Rak trzustki: w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami.

W projekcie opisu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca erlotynibem”, jako cel programu podane jest: wydłużenie przeżycia chorych na NDRP (niedrobnokomórkowy rak płuca), wydłużenie czasu do progresji choroby oraz poprawa jakości życia chorych.

Program skierowany jest do dorosłych chorych (powyżej 18 roku życia), u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego, nie poddawanych wcześniej leczeniu farmakologicznemu z powodu zaawansowanego nowotworu lub którzy przeszli przynajmniej jedną linię chemioterapii oraz u których potwierdzono mutację aktywującą genu EGFR w komórkach raka.

Szczegółowe kryteria włączenia do terapii określone są w opisie ocenianego programu lekowego.

Alternatywna technologia medyczna



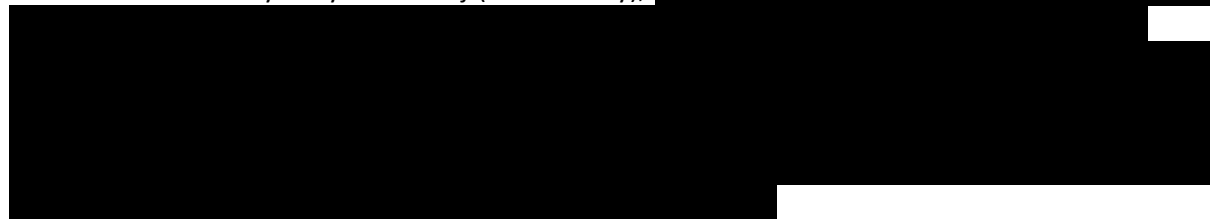
Natomiast według [redacted], w rzeczywistej praktyce klinicznej erlotynib mógłby zastąpić chemioterapię. Za najtańsze uważane są schematy chemioterapii oparte na cisplatynie i winorelbinnie lub gemcytabinie.

Dodatkowo w chwili obecnej w programie lekowym refundowany jest oprócz gefitynibu pemetreksed.

Skuteczność kliniczna

W opinii Agencji najistotniejszym ograniczeniem dwóch z trzech wykorzystanych w analizie badań było przeprowadzenie ich w populacji pacjentów rasy żółtej. Zgodnie z cytowaną przez autorów dostarczonego opracowania literaturą, rasa żółta stanowi czynnik predykcyjny uzyskiwania korzystniejszych wyników leczenia w stosunku do efektów leczenia pacjentów rasy kaukaskiej. W związku z powyższym, wyników badań przeprowadzonych wśród rasy żółtej, a co za tym idzie także i wyników porównania pośredniego, nie można uogólniać i odnosić do populacji polskiej. Jedynym włączonym do analizy badaniem o akceptowalnej wiarygodności zewnętrznej była próba przeprowadzona wśród osób rasy białej.

W dostarczonej analizie klinicznej wykonano jedynie syntezę jakościową wyników. Nie podano uzasadnienia braku syntezy ilościowej (metaanalizy), [redacted]





Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania



Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku jako propozycje odnośnie mechanizmów podziału ryzyka zaproponował

Zdaniem Prezesa Agencji, propozycja podziału ryzyka powinna być związana wyłącznie z obniżeniem ceny leku. Nie powinna dotyczyć bezpłatnego przekazania testów diagnostycznych, których finansowanie pozostaje w gestii płatnika publicznego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dokonano porównania z gefitynibem (komparatorem, dla którego nie wykazano efektywności kosztowej w porównaniu z chemioterapią), nie wykorzystano dostępnego badania head-to-head na rasie białej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W związku ze spełnieniem art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji) oraz § 5. ust. 6 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.^a

Obliczenia własne Agencji



^a W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji rozwiązań w zakresie analizy racjonalizacyjnej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji przychyliła się do opinii [REDAKTOWANE], przywołanego w stanowisku Rady Przejrzystości odnośnie uwzględnienia w kryteriach kwalifikacji do programu:

- braku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu,
- upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG/WHO).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Większość najnowszych, odnalezionych rekomendacji klinicznych (ELCC_ESMO 2012, NCCN 2012, PUO 2011, AHS 2011, AIOT 2011, ASCO 2011, NCI 2011) dotyczących stosowania erlotynibu w pierwszej linii jest pozytywna.

Również większość najnowszych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2012, SMC 2011) dotyczących stosowania erlotynibu w pierwszej linii jest pozytywna.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę erlotynib jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100 % odpłatnością. W 3 krajach (Niemcy, Wielka Brytania, Włochy) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Czechy, Estonia, Słowacja, Węgry), a w 2 pozostałych (Litwa, Łotwa) nie jest finansowany ze środków publicznych.

We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100 % odpłatnością. W 3 krajach (Czechy, Estonia, Węgry) finansowanie leku Tarceva jest ograniczone do II i dalszych linii, natomiast w 1 kraju (Słowacja) finansowanie ograniczone jest do I linii leczenia.

Rekomendacje kliniczne

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA, 2012) w rekomendacji dla erlotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR informuje, że prognostyczny efekt skuteczności dostępnych leków na mutacje EGFR nie jest do końca jasny, ponieważ większość dostępnych badań ogranicza się do pacjentów pozytywnie reagujących na terapię. Retrospektywna analiza pacjentów leczonych chemioterapią pierwszej linii bez lub z erlotynibem dowiodła, że mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentów powiązanych mutacjami EGFR (N = 11) była

istotnie statystycznie lepsza (> 20 miesięcy, $p < .001$) niż mediana przeżycia całkowitego pacjentów bez mutacji ($n = 45$, 10 miesięcy). Ponadto raportowano, że zastosowanie EGFR TKI wpłynęło na wzrost przeżywalności. Pacjenci z mutacjami EGFR znacznie lepiej reagują na erlotynib lub gefitynib. Wstępne, retrospektywne raporty z badań sugerują, że około 90% pacjentów z odpowiedzią na leki miało mutacje, nie obserwowano jej natomiast u nieodpowiadających pacjentów. Badania retrospektywne wykazały odsetek odpowiedzi u około 80% pacjentów przyjmujących w monoterapii EGFR TKI (chorzy na NDRP z mutacją EGFR) z medianą przeżycia bez progresji choroby wynoszącą 13 miesięcy. Prospektywne badania wykazały, że wskaźnik odpowiedzi na leczenie TKI EGFR północno-amerykańskich pacjentów z nie-płaskonabłonkowym NDRP z potwierdzoną mutacją wyniósł 55% z medianą czasu przeżycia wolnego od progresji wynoszącą 9,2 miesiąca. U pacjentów leczonych chemioterapią pierwszego rzutu z lub bez erlotynibu, potwierdzona mutacja EGFR była elementem wpływającym na ogólną odpowiedź na leczenie (53% u pacjentów z mutacjami w porównaniu z 18% osób bez mutacji). Najnowsze dane sugerują, że erlotynib w monoterapii (zamiast standardowej chemioterapii pierwszego rzutu) powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z mutacją EGFR (potwierdzoną przed leczeniem I linii). Dostępne dane pokazują, że PFS poprawia się z użyciem inhibitorów TKI u chorych z mutacją EGFR w porównaniu ze standardową chemioterapią, chociaż przeżycie całkowite nie różni się istotnie statystycznie.

Polska Unia Onkologii, PUO, 2011 w wytycznych leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IV informuje, że leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć stosowanie chemioterapii (CTH), leków z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody terapii powinien się opierać na indywidualnej sytuacji klinicznej i uwzględniać preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub OUN, na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska.

Zalecane jest stosowanie CTH według schematu zawierającego cisplatynę (75-100 mg/m² – dzień 1. lub 25-30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3; w przypadku pemetreksedu zalecana dawka cisplatyny to 75 mg/m² w dniu 1.) w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd (100-120 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25-30 mg/m² – dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000-1250 mg/m² dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² – dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² – dzień 1.), pemetreksed (500 mg/m² – dzień 1.). Zastosowanie karboplatyny (AUC 6 – dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami jest nieco mniej skuteczne i można je jedynie rozważyć u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny. U chorych z rozpoznaniem gruczolaka i obecnością mutacji EGFR zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib – dobowy dawka 250 mg – lub erlotynib – dobowy dawka 150 mg) zamiast CTH pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi oraz dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Zastosowanie podtrzymującego lub konsolidującego leczenia po uzyskaniu obiektywnej korzyści w następstwie indukującej CTH może wydłużyć czas przeżycia. U chorych w dobrym stanie sprawności i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie pemetreksedu, natomiast u chorych z mutacją w genie EGFR i stabilizacją nowotworu pod wpływem CTH możliwe jest stosowanie erlotynibu (dobowy dawka 150 mg).

Alberta Health Services (AHS, Kanada, 2011) – uważa, że jeśli to możliwe, pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca powinni być leczeni w ramach badań klinicznych. Pacjenci z przerzutowym nowotworem w IV stadium, kwalifikującym się do resekcji, z dobrym ogólnym stanem zdrowia z ograniczonymi chorobami klatki piersiowej, mogą korzystać z bardziej agresywnego leczenia, tj. z zabiegów chirurgicznych i / lub radioterapii stereotaktycznej. Chemioterapia na bazie platyny jest standardem leczenia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego NDRP. Połączenie trzech chemioterapeutyków w pierwszym rzucie w leczeniu zaawansowanego NDRP nie jest rutynowo zalecane na podstawie obecnych dowodów. Terapia dostępnymi metodami powinna być powtarzana w ciągu czterech cykli, natomiast nie powinna przekraczać sześciu w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie. Terapia powinna być kontynuowana przez cztery cykle u większości pacjentów; dopuszczalną alternatywą dla chemioterapii skojarzonej są substancje niebędące pochodnymi platyny – stosowane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu: - u

pacjentów z granicznym stanem sprawności (PS = 2), jedno-lekowy schemat chemioterapii z winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem jest zalecany jako złoty standard leczenia objawowego w ramach monoterapii, - u osób w podeszłym wieku, które nie tolerują schematów leczenia opartych na platynie, monoterapia winorelbina, gemcytabina lub docetakselem poprawia przeżywalności i jakości życia w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym. Jednakże pacjenci w podeszłym wieku z dobrym stanie ogólnym (PS = 0-1) powinny otrzymywać chemioterapię złożoną z dwóch platin. Monoterapia pierwszego rzutu inhibitorami tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) - gefitynib jest zalecana u pacjentów z NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Badania histologiczne na obecność mutacji EGFR powinny odbywać się u wszystkich pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i gruczolakorakiem (w tym rak gruczołowopłaskonabłonkowy) niezależnie od płci, pochodzenia etnicznego, a także palenia tytoniu. Badanie to kwalifikuje do leczenia pierwszego rzutu przy użyciu gefitynibu. Chemioterapia drugiej linii zaawansowanego NDRP powinna uwzględniać pojedynczy schemat docetakselu lub erlotynibu, niezależnie od obecności mutacji EGFR lub pemetreksedu u pacjentów z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem.

Według Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT, Włochy), 2011, u pacjentów z potwierdzoną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), gefitynib jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu. W przypadku braku obecności mutacji EGFR lub jej niepotwierdzeniu, u pacjentów z zaawansowanym NDRP w dobrym stanie ogólnym (PS) i bez znaczących chorób współistniejących, zaleca się podawanie schematów III generacji zawierających cisplatynę. W terapii niepłaskonabłonkowego NDRP zaleca się stosowanie schematów: cisplatyna +pemetreksed oraz chemioterapii opartej na platynie + bewacizumab. W przypadku pacjentów nienadających się do leczenia skojarzonego z cisplatyną – opcją alternatywną jest karboplatyna. Leczenie podtrzymujące pemetreksedem lub erlotynibem jest "rozsądnym wyborem" w przypadku zgodności z procedurami refundacyjnymi i po uzgodnieniach z pacjentem. Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 70 lat), powinni otrzymywać mono-chemioterapię trzeciej generacji, osobom starszym w dobrej kondycji (PS), bez poważniejszych chorób współistniejących i przy odpowiedniej czynności narządów, można podawać platynę. U pacjentów ze stanem zdrowia (PS=2) leczeniem z wyboru jest mono-chemioterapia trzeciej generacji. Chemioterapia skojarzona z cisplatyną lub niskie dawki cisplatyny stanowi terapię alternatywną. W leczeniu drugiego rzutu zalecane są dwa leki cytotoksyczne (docetaksel i pemetreksed) oraz erlotynib – inhibitor EGFR. Nie ma silnych dowodów, które wskazują na wybór pomiędzy chemioterapią i erlotynibem.

W opinii The American Society of Clinical Oncology (ASCO, USA) 2011- u chorych na NDRP (stopień IV) pierwszo-liniowa cytotoksyczna chemioterapia powinna zostać przerwana w przypadku braku odpowiedzi pacjenta na leczenie po czterech cyklach. Dwulekowy schemat substancji cytotoksycznych należy podawać nie dłużej niż przez sześć cykli. Dla pacjentów ze stabilną chorobą lub reagujących na 4 cykle chemioterapii standardowym/alternatywnym leczeniem może być monoterapia pemetreksedem (niepłaskonabłonkowy NDRP), docetakselem (bez względu na rodzaj NDRP) lub erlotynibem (bez względu na rodzaj NDRP). Pacjenci z potwierdzoną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), przyjmujący gefitynib i erlotynib wykazują wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie. W Stanach Zjednoczonych około 15% pacjentów z gruczolakorakiem płuc doświadcza mutacji EGFR. Badanie na obecność mutacji EGFR jest powszechnie wykonywane przez medyczne ośrodki akademickie. Jak dotąd nie ma dowodów na ogólne przeżycie (OS) pacjentów z NDRP z potwierdzoną mutacją EGFR. Wspomniane leczenie podyktowane jest ogólnymi korzyściami płynącymi z jego zastosowania.

Prescrire (Francja) 2011 - Erlotynib jako terapia podtrzymująca w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca - U pacjentów w zaawansowanym stadium lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczenie podtrzymujące erlotynibem wszczęte niezwłocznie po pierwszej linii chemioterapii nie wykazało poprawy ogólnej przeżywalności. Po niepowodzeniu 1 lub 2 linii chemioterapii, erlotynib (Tarceva,) przedłuża przeżycie do około 2 miesięcy, ale powoduje częste i zróżnicowane działania niepożądane. Erlotynib został dopuszczony do leczenia podtrzymującego pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynie. Większość danych dotyczących skuteczności erlotynibu pochodzi z podwójnie

zaślepiionych kontrolowanych placebo badań z randomizacją – w jednym z nich spośród 889 pacjentów, którzy odpowiedzieli na 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny – 75% pacjentów miało przerzuty i 55% charakteryzował się stabilną chorobą. W 70% przypadków, pacjenci mieli obecna mutację receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 12 miesięcy w grupie erlotynibu vs. 11 miesięcy w grupie z placebo: różnica była istotna statystycznie, ale nie było. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była 1 tydzień dłuższa w grupie erlotynibu (2,8 miesięcy) niż w grupie placebo (2,6 miesięcy). W podgrupie pacjentów ze stabilną chorobą erlotynib wydłużył całkowite przeżycie o 2,3 miesięcy. W innym badaniu erlotynib lub gemcytabinę (1250 mg/m² w dniu 1 i dniu 8, a następnie co 3 tygodnie) porównywano z obserwacją u 464 pacjentów, którzy odpowiedzieli na 4 cykle cisplatyny + gemcytabiny. Wstępne wyniki wykazały, że całkowity czas przeżycia nie różnił się znacząco między grupami przyjmującymi erlotynib lub gemcytabinę w porównaniu z grupą z obserwacją. Mediana czasu wolnego od progresji choroby były dłuższe dla erlotynibu i gemcytabiny od obserwacji: odpowiednio 2,9 i 3,8 miesięcy w porównaniu 1,9 miesięcy. W badaniu z 889 pacjentami (erlotynib vs. placebo), działania niepożądane ogółem były częstsze w grupie przyjmującej erlotynib (65% versus 20%), w tym ciężkie działania niepożądane (12% wobec 1%). Zgodnie z oczekiwaniami, najczęstszymi działaniami były wysypka, biegunka i infekcje. W innym badaniu, niekorzystne działania niepożądane wystąpiły u 16% pacjentów leczonych erlotynibem i u 28% pacjentów leczonych gemcytabiną i u 3% pacjentów przydzielonych do grupy obserwacyjnej. Ponadto erlotynib niesie ze sobą ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, owrzodzenia rogówki i uszkodzenia wątroby.

National Cancer Institute, NCI (USA) 2011 - Inhibitory kinazy tyrozynowej w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR - Wybrani pacjenci mogą korzystać z monoterapii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że chemioterapia TKI EGFR u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR poprawiła przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ale nie przeżycie całkowite. Dodatkowo terapia TKI EGFR ma korzystny profil toksyczności w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy z Chin – 165 pacjentów w wieku >18 lat z histologicznie potwierdzonym stadium IIIB lub IV NDRP i potwierdzoną mutacją EGFR (mutacja eksonu 19 lub mutacja eksonu 21 punkt L858R) otrzymywało doustnie erlotynib (150 mg/dobę) do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnych skutków toksycznych, lub do czterech cykli gemcytabiną oraz karboplatiną. Mediana przeżycia bez progresji choroby była znacznie dłuższa u pacjentów leczonych erlotynibem niż u pacjentów leczonych chemioterapią – mediana: 13,1 (10, 58; 16, 53) vs 4,6 (4,21-5,42) miesięcy, [HR= 0,16 (95%CI: 0,10; 0,26), p <0,0001]. Powyższe badania wykazały, że inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynibu) są lepsze od chemioterapii połączonej z platyną, jako początkowe leczenie NDRP z mutacją EGFR u pacjentów z Azji Wschodniej. Jest prawdopodobne, że wyniki te mają zastosowanie do populacji nie-azjatyckich. W europejskim badaniu 1 227 pacjentów z zaawansowanym NDRP było poddawanych badaniom na obecność mutacji EGFR, z czego 174 pacjentów z mutacją EGFR zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej erlotynib lub chemioterapię z platyną. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (PFS). W okresowej analizie opublikowanej w formie streszczenia obejmującej pierwszych 153 pacjentów – PFS w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię wyniosło 5,2 miesiąca (95%CI: 4,4; 5,8) w porównaniu do 9,4 miesiąca (95%CI: 7,9; 12,3) w grupie otrzymującej erlotynib (HR= 0,42, p <0,0001). Mediana przeżycia wyniosła 18,8 miesięcy w grupie otrzymującej chemioterapię i 22,9 miesięcy w grupie erlotynibu (HR 0,80, p = 0,42).

Rekomendacje refundacyjne

The *National* Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2012) - Erlotynib w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją EGFR - Zalecenia: Erlotynib jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu osób z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Uzasadnienie: Podmiot pozytywnie przetestował lek pod względem skuteczności na obecność mutacji EGFR (w badaniach EURTAC i OPTIMAL potwierdzono przewagę erlotynibu nad schematami chemioterapii opartymi o pochodne platyny w terapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją genu EGFR). Ponadto producent zapewnia dostawę erlotynibu po uzgodnionej – obniżonej cenie leku.

Wyniki analizy ekonomicznej producenta dla porównania erlotynibu z gefitynibem ukazują przyrostowy współczynnik kosztów-efektywność (ICER) wynoszący £21.874 za QALY. Producent również przedstawił probabilistyczną analizę wrażliwości, w której ICER= £25 791 za QALY dla porównania erlotynibu z gefitynibem. Ponadto podmiot wykazał, że erlotynib jest kosztowo efektywny przy progu opłacalności wynoszącym 20 000 za QALY z prawdopodobieństwem 36%. W przypadku progu opłacalności wynoszącym 30 000 za QALY prawdopodobieństwo wynosi 63%.

The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, 2012) - Erlotynib w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją EGFR - Zalecenia: PTAC nie rekomenduje finansowania leku Traceva w leczeniu pierwszego rzutu chorych na NDRP z mutacją EGFR. Uzasadnienie: Podkomisja PTAC uznała, że wniosek podmiotu ws. objęcia refundacją leku Traceva w leczeniu pierwszego rzutu chorych na NDRP z mutacją aktywującą ekspresję EGFR należy negatywnie zaopiniować. Członkowie oparli swoją decyzję na fakcie, że erlotynib nie został zatwierdzony przez MedSafe (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority) pod względem korzystnego profilu bezpieczeństwa w terapii we wskazanym zaleceniu. Dodatkowo podkomisja PTAC uznała, że choć mogą istnieć pewne różnice w analizach z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki i charakterystyce badanych populacji docelowych, erlotynib i gefitynib wykazywały podobną skuteczność i klinicznie zasadniczo nie różnią się od siebie.

Scottish Medicines Consortium, SMC, 2011. Erlotynib w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Zalecenia: Erlotynib został dopuszczony do obrotu na terenie Szkocji we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Uzasadnienie: W badaniach EURTAC i OPTIMAL potwierdzono przewagę erlotynibu nad schematami chemioterapii opartymi o pochodne platyny w terapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją genu EGFR – erlotynib znacząco poprawił przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Natomiast brak jest danych odnośnie przeżycia całkowitego. Deterministyczna analiza wrażliwości została przeprowadzona w oparciu o zestawienie szacunkowych kosztów i wyniki analizy efektywności klinicznej. Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) przy korzyściach związanych z wydłużeniem PFS dla pacjenta wyniósł £ 15 700/QALY do £ 25 000/QALY. Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje, że erlotynibu jest opłacalny kosztowo przy progu opłacalności wynoszącym £ 20 000/QALY i £ 30 000/QALY z prawdopodobieństwem odpowiednio 37% i 94%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24 maja 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-14444-18/GB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją oraz o ustalenie urzędowej ceny leków Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278, Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, we wskazaniu wynikającym z wniosków refundacyjnych oraz treści programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 103/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) (EAN: 5909990334278) we wskazaniu: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) (EAN: 5909990334278) we wskazaniu: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-4/2012. Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych: Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261; Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod

EAN 5909990334278; Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285; w ramach programu lekowego „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
4. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitinib (Iressa®) – I linia leczenia. Raport Nr: AOTM-OT-0441. Warszawa, czerwiec 2011.
5. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) – II linia leczenia. Raport Nr: AOTM-OT-0409. Warszawa, czerwiec 2010.