



## Rekomendacja nr 116/2013

z dnia 9 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl., we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl. EAN 5909990717231, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34).

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia.

Wnioskowany produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

Dostępne dane kliniczne dowodzące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami nie są jednoznaczne. W odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami lub wykazano statystycznie tylko nie gorszą skuteczność (non-inferiority); mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie chorych otrzymującej gefitynib niż w grupie chorych przyjmujących pemetreksed.

W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne leki w tym docetaksel.

Dla żadnej z subpopulacji chorych z dużą liczbą kopii genu EGFR, ekspresją białka EGFR lub bez mutacji w EGFR nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy dla mediany przeżycia całkowitego w grupie chorych przyjmujących gefitynib względem grupy chorych otrzymujących docetaksel (odpowiednio: 8,4 mies. vs. 7,5 mies., 7,9 mies. vs. 6,5 mies. oraz 6,4 mies. vs 6,0 mies.).



Porównując skuteczność gefitynibu, docetakselu i pemetreksedu należy podkreślić, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo, a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone.

Negatywna rekomendacja kliniczna Prescrire 2010 i 2009 zwraca uwagę na brak wystarczających danych udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP, także w podgrupie chorych z mutacją genu EGFR. NICE nie zajęła stanowiska odnośnie do stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Zgodnie z zapisami finansowanego obecnie programu lekowego, w ramach II linii leczenia chorych na NDRP w stadium zaawansowanym finansowany jest erlotynib, który zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii, jest lekiem o identycznym mechanizmie działania jak gefitynib (inhibitor tyrozynowej kinazy EGFR) oraz prowadzącym do uzyskania bardzo podobnych wyników w przypadku stosowania u chorych z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR, stąd finansowanie ze środków publicznych gefitynibu w drugiej linii leczenia (niepowodzenie wcześniejszych chemioterapii) chorych na NDRP w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie EGFR wydaje się być uzasadnione.

W opinii Prezesa koszty obu terapii są porównywalne. Z uwagi na ściśle zdefiniowaną i ograniczoną populację, Prezes Agencji proponuje rozważenie włączenia ocenianej technologii do obecnie obowiązującego programu lekowego. Za takim rozwiązaniem przemawia fakt, że nie generowałoby to kosztów dodatkowych, ponieważ dotyczy populacji już objętej programem.

Należy także zauważyć doniesienia o najnowszym włoskim badaniu, które opublikowane w *The Lancet Oncology*, pokazuje, że w leczeniu 90 proc. przypadków niedrobnokomórkowego nowotworu płuc, standardowa chemioterapia jest bardziej skuteczna niż leczenie najdroższymi, innowacyjnymi lekami w terapiach celowanych.<sup>a</sup>

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl. EAN 5909990717231, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem (ICD-10 C-34).

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTED], z kategorią dostępności refundacyjnej i deklarowanym poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w ramach programu lekowego. [REDAKTED]

<sup>a</sup> Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial; *The Lancet Oncology*, Volume 14, Issue 10, Pages 981 - 988, September 2013; doi:10.1016/S1470-2045(13)70310-3

### **Problem zdrowotny**

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, wydzielonych pod wspólną nazwą w celu odróżnienia od tzw. drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 80% wszystkich przypadków raka płuca. NDRP charakteryzują się dużą różnorodnością utkania histologicznego i w około 50% przypadków wykazują utkanie mieszane. Ponadto wykazano, że w NDRP może dojść do zmian w metabolizmie genu *EGFR* (silnej ekspresji białka EGFR oraz amplifikacji lub mutacji somatycznych w domenie tyrozynowej (TK). W Polsce populacja chorych na raka płuca, zgodnie z danymi przedstawionymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2010 roku, obejmowała 14 794 mężczyzn oraz 6 038 kobiet. Natomiast według danych podanych przez eksperta klinicznego, na zaawansowanego gruczolakoraka lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionego utkania oraz ze stwierdzoną mutacją genu *EGFR*, leczonych jest ok. 250 chorych rocznie, przy czym populacja docelowa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym, będzie liczyć ok. 100 chorych. Leczenie III stopnia choroby ma na celu zatrzymanie progresji choroby, natomiast leczenie stopnia IV NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. Wykazano, iż 5 letnie przeżycie u chorych na raka płuca wynosi 10-14%, a przyczyną tak złego rokowania jest późne rozpoznanie choroby (w zaawansowanych stopniach: III, IV).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Gefitynib jest wybiórczym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor* , EGFR), który odpowiada za proces wzrostu i podziału w prawidłowych oraz nowotworowych komórkach. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów. Dlatego też gefitynib jest skuteczny u chorych na nowotwór z obecną mutacją aktywującą domeny kinazy tyrozynowej EGFR.

### Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP jako leki stosowane w II linii terapii NDRP w stopniu III i IV wymieniają: docetaksel (wszystkie wytyczne), pemetreksed, erlotynib i gefitynib (trzy pierwsze leki są obecnie finansowane ze środków publicznych i stosowane w Polsce w II linii leczenia NDRP zaawansowanym miejscowo bądź uogólnionym na podstawie programu lekowego „Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca”).

Ponadto w opinii eksperta erlotynib i gefitynib charakteryzują się lepszą skutecznością, i profilem bezpieczeństwa względem leków cytotoksycznych (pemetreksed i docetaksel). Dlatego też, zgodnie ze zdaniem eksperta „*pemetreksed i docetaksel nie powinny być stosowane u chorych z obecnością mutacji w genie EGFR*”.

### Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

**Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań przedstawiających ocenę skuteczności praktycznej gefitynibu.

**Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Iressa (gefitynib, GEF) w porównaniu do docetakselu (DOC), erlotynibu (ERL) oraz pemetreksedu (PEM), stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych

z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

[Redacted text block]

[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.)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem produktu leczniczego Iressa (gefitynib) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted]

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP (głównie w stopniu IV), spośród których 4 rekomendacje są pozytywne. Nie wskazują one jednak konkretnych dowodów naukowych uzasadniających podawanie gefitynibu zamiast innych technologii lekowych, powszechnie stosowanych jako II linia leczenia (głównie docetakselu). Również negatywna rekomendacja kliniczna *Prescrire 2010 i 2009* podkreśla brak

wystarczających dowodów, udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP. W odnalezionych badaniach nie wykazano bowiem zwiększenia całkowitego przeżycia u chorych we wnioskowanej populacji względem chorych stosujących docetaksel. Zasygnalizowano również brak wiarygodnych wyników, świadczących o lepszej skuteczności gefitynibu w podgrupie chorych z mutacją genu *EGFR*. Ponadto rekomendacja wydana przez NICE, nie zawiera stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP. Spośród nich, 2 rekomendacje są pozytywne (francuska HAS z 209 roku oraz australijska PBAC z 2004 roku) oraz 3 rekomendacje są negatywne (kanadyjska Ontario z 2013 roku oraz CADTH z 2004 roku, a także szkocka SMC). Rekomendacja NICE z 2009 roku nie podaje stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.06.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-757/LP/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl. 5909990717231, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem (ICD-10 C-34), 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 182/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia).
2. Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-OT-4351-11/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.