



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku**

**Tarceva (erlotynib)
w ramach programu lekowego
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
(ICD-10 C 34)”.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-18/2015

Data ukończenia: 12.06.2015 r.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AE – Analiza Ekonomiczna

AFA – afatynib

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)

AKL – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AR – Analiza Racjonalizacyjna

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CHT – chemioterapia

CIS – cisplatyna

DDD – zdefiniowana dawka dzienna (ang. defined daily dose)

DOC – docetaksel

EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

ERL – erlotynib

FACT-L – Czynnościowa Ocena Leczenia Przeciwnowotworowego - Płuco (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung)

FACT-LCS – Czynnościowa Ocena Leczenia Przeciwnowotworowego - Podskala Oceny Raka Płuca (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung Cancer Subscale)

FACT-TOI – Czynnościowa Ocena Leczenia Przeciwnowotworowego - Indeks Wyników Badania (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - Trial Outcome Index)

FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

GEM – gemcytabina

GEF - gefitynib

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-to-treat analysis)

KAR – kaboplatyna

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

PAK – paklitaksel

PEM – pemetreksed

PLC – placebo

PPS – populacja FAS z wyłączeniem poważnych naruszeń protokołu badania

QALY – (ang. quality adjusted life-years) lata życia skorygowane o jakość

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TKI – leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors)

URPLWMiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015r., poz. 581 z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

WIN – winorelbina

ZN – zdarzenia niepożądane

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 6 |
| 2. Problem decyzyjny | 7 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 7 |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii | 9 |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych | 11 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 13 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 16 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 16 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 17 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 17 |
| 2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego..... | 18 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 21 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 21 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 21 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 24 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 25 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 26 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 26 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 26 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 26 |
| 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy | 28 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy | 32 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 35 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności dla I linii leczenia..... | 36 |
| 3.3.3. Wyniki analizy skuteczności dla dalszych linii leczenia..... | 39 |
| 3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla I linii leczenia..... | 40 |
| 3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla dalszych linii leczenia..... | 43 |
| 3.3.6. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa | 44 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 46 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 46 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 46 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 48 |
| 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej | 50 |
| 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 50 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 51 |
| 4.4.2. Obliczenia własne Agencji..... | 51 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet..... | 52 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 52 |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 53 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 55 |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 55 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji..... | 58 |
| 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 59 |
| 7. Uwagi do programu lekowego | 60 |
| 8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii | 61 |
| 9. Opinie ekspertów..... | 63 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 64 |
| 11. Kluczowe informacje i wnioski | 66 |
| 12. Źródła..... | 70 |
| 13. Załączniki | 72 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma Ministra Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR):

- 08.04.2015 r.; PLR.4600.377.2015.3.KB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - 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.
- Wnioskowane wskazanie:
 - w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR;
 - w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii




Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-  (dawka 150 mg)
-  (dawka 100 mg)
-  (dawka 25 mg)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way, Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 08.04.2015 r., znak PLR.4600.377.2015.3.KB, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia 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.**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu:

- Miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy rak płuca (C 34).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją wskazują, iż lek ma być dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 05.05.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-18/GN/2015, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 05.05.2015 r., znak PLR.4600.377.2015.4.KB, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 25.05.2015 r., pismem znak PLR-4600.377.2015.5.KB, Minister Zdrowia przekazał do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR”; Wersja 1.1, [REDACTED]; Warszawa; 29 stycznia 2015;
- Analiza ekonomiczna „Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR”; Wersja 1.1, [REDACTED]; Warszawa, 5 lutego 2015;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR”; Wersja 1.2, [REDACTED]; Warszawa, 15 maja 2015;
- Analiza racjonalizacyjna „Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR”; Wersja 1.1, [REDACTED]; Warszawa, 15 maja 2015 r.
- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Tarceva (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii”; Wersja 1.2, [REDACTED]; Warszawa; 15 maja 2015;
- Analiza ekonomiczna „Tarceva (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po

uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii”; Wersja 1.1, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 5 lutego 2015;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Tarceva (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii”; Wersja 1.2, [REDACTED]; Warszawa, 15 maja 2015;
- Analiza racjonalizacyjna „Tarceva (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii”; Wersja 1.2, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 15 maja 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

- 1) Analiza kliniczna nie zawiera opisu refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (**§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**) – w szczególności nie przedstawiono opisu afatynibu.
- 2) Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznych opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej, w populacji wskazanej we wniosku (**§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia**) – w szczególności przegląd nie zawiera wskazania jako technologii opcjonalnej afatynibu.
- 3) Analiza podstawowa nie zawiera oszacowań kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (**§ 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia**).
- 4) Analiza podstawowa nie zawiera oszacowań kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (**§ 5. ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia**). Niezasadne jest przedstawianie oszacowań zgodnie z § 5. ust. 3 oraz 4 w związku z nieprzedstawieniem w analizie wyników oszacowania efektów zdrowotnych wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, wskazujących na brak różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.
- 5) Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (**§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia**).
- 6) Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (**§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia**). W związku z powyższym nie są spełnione zapisy **§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**.
- 7) Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1 i ust. 2 pkt 2–4, z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 3,5% dla wyników zdrowotnych (**§ 5. ust. 7 Rozporządzenia**).
- 8) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowań rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (**§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**). W szczególności oszacowania powinny zostać przeprowadzone dla całej populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, a nie tylko dla populacji, której dotyczy rozszerzenie programu lekowego. W związku z niespełnieniem ww. zapisów nie są spełnione zapisy **§ 6. ust. 1 pkt 3, 4, 5, 6, 7 Rozporządzenia**.
- 9) Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazań dowodów, iż wnioskowane warunki objęcia refundacją spełniają kryteria kwalifikacji do wspólnej, istniejącej grupy limitowej (**§ 6. ust. 6 Rozporządzenia**).

- 10) Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy nie zawiera rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7 ust. 1 pkt. 1, 2, 3 Rozporządzenia). Przedstawione rozwiązania są niezgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Uwagi analityków Agencji

Przedstawione powyżej punkty wskazujące na niespełnienie poszczególnych zapisów wynikających z rozporządzenia o wymaganiach minimalnych, mają w opinii analityków Agencji niewielki wpływ na obniżenie wiarygodności analiz wnioskodawcy. Poniżej skrótkowo przedstawiono argumenty analityków Agencji.

1. Afatynib jako komparator

W analizach wnioskodawca przyjął, iż komparatorem dla erlotynibu będzie gefitynib. W opinii analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie gefitynibu jako pierwszorzędowego komparatora. Wynika to głównie z faktu obecnego udziału w rynku. Afatynib ze względu na niedawną decyzję refundacyjną nie jest jeszcze wykazywany w komunikatach DGL. O ile więc znajduje się na wykazie leków refundowanych i jest technologią opcjonalną dla erlotynibu, o tyle nie jest on obecną praktyką kliniczną w Polsce.

2. Oszacowanie efektów zdrowotnych w postaci QALY

Badania włączone do AKL wnioskodawcy w niewielkim stopniu obejmują wnioskowaną populację pacjentów (rozumianą jako rozszerzenie programu lekowego, tj. pacjentów z rakiem wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu). W związku z powyższym należy uznać, iż dla tej populacji nie istnieją badania dowodzące wyższości erlotynibu nad gefitynibem.

Obydwa leki należą do tej samej grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, mają ten sam mechanizm działania, zbliżoną strukturę chemiczną oraz skuteczność (badanie Lim 2014). W związku z powyższym przyjęte przez wnioskodawcę założenie o porównywalnej skuteczności można uznać za uzasadnione.

Wnioskodawca nie spełnił przytoczonych wymagań minimalnych, jednakże w opinii analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę porównanie kosztów porównywanych technologii, jest w tym wypadku zasadne.

3. Oszacowanie populacji w analizie wpływu na budżet

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku, w rzeczywistości obejmować będzie pacjentów, którzy będą stosować erlotynib (lek Tarceva) zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, a dodatkowo pacjentów, którzy stosują (i będą stosować) erlotynib w I i II linii leczenia „gruczolaka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego” jak wskazuje zapis obecnego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) erlotynib otrzymał decyzję dotyczącą refundacji obowiązującą od 1 marca 2015 r. (refundacja obejmująca gruczolaka lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego).

Biorąc pod uwagę powyższe przedłożony wniosek dotyczy de facto rozszerzenia istniejącego programu lekowego o pacjentów z nowotworem o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu (co jest zgodne z przedłożonymi wraz z wnioskiem analizami). Analizy wnioskodawcy, pomimo niespełnienia przedstawionych powyżej wymagań minimalnych, wskazują oczekiwany inkrementalny wpływ na budżet płatnika publicznego związany z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tarceva był już przedmiotem oceny Agencji. Poniżej przedstawiono Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa Agencji, dotyczące produktu leczniczego Tarceva.

Tabela 1. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa

| Dokumenty Nr i data wydania | Stanowiska / opinie / rekomendacje |
|---|--|
| <p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 102/2012, 103/2012, 104/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> | <p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotyln b. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotyn b (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przesłankami pozytywnej rekomendacji Rady są wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym stwierdzono, że zastosowanie monoterapii erlotynibem jako pierwszej linii leczenia we wskazaniu i z ograniczeniami jak powyżej prowadzi, w porównaniu do stosowania chemioterapii, do statystycznie istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby, a działania niepożądane takiego leczenia są mniej niebezpieczne, co w sumie ma pozytywny wpływ na jakość życia chorych. Uwagi Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej obejmują uwzględnienie w kryteriach kwalifikujących do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 gl kortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu, • upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG/WHO.” |
| <p>Rekomendacje Prezesa Agencji nr 92/2012, 93/2012, 94/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> | <p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotyn b, tabl.powlek., (...), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotyln b - 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach programu lekowego „Erlotyln b – 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)”.</p> <p>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.”</p> |
| <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> | <p>„Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva) erlotynib” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotynbu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją EGFR w II linii leczenia. Rada zwraca przy tym uwagę, że koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR powinien ponosić NFZ, gdyż zapobiega to potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku.”</p> |

| Dokumenty Nr i data wydania | Stanowiska / opinie / rekomendacje |
|--|--|
| <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> | <p>„Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)” poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotynib z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliła się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest udostępnienie erlotynibu wybranym chorym (z aktywującą mutacją EGFR), na niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia. Z uwagi na fakt, iż koszty uzyskania efektów zdrowotnych stosowania przedmiotowej technologii medycznej są niewspółmiernie wysokie w stosunku do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści z jej stosowania oraz mając na względzie ekonomikę alokacji środków publicznych wskazane jest wprowadzenie skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania tej technologii u pacjentów, wśród których m.in. podkreślić należy wyodrębnienie subpopulacji, dla której przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści.”</p> |

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Poniżej przedstawiono stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa dla produktów leczniczych Iressa (gefitynib) oraz Giotrif (afatynib).

Tabela 2. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa

| Dokumenty Nr i data wydania | Stanowiska / opinie / rekomendacje |
|--|--|
| Gefitynib | |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p> | <p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek Iressa (gefitynib) należy do leków, których mechanizm działania opiera się na blokowaniu kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). (...) Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące. W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne środki w tym docetaksel. Z drugiej jednak strony podstawowe badanie (Kim 2008) nie wykazało różnic w całkowitym przeżyciu między docetakselom a gefitynibem u pacjentów w II linii leczenia, co więcej nie wykazano różnic w subpopulacjach różniących się ekspresją EGFR. (...) Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność gefitynibu i docetakselu należy zwrócić także uwagę, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone.”</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p> | <p>„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).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia. (...) 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 gefityn b niż w grupie chorych przyjmujących pemetreksed. (...) Porównując skuteczność gefitynibu, docetakselu i pemetreksedu należy podkreślić, że stosowanie gefityn bu jest nieefektywne kosztowo, a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone.”</p> |

| Dokumenty Nr i data wydania | Stanowiska / opinie / rekomendacje |
|---|---|
| <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> | <p>„Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefityn b (Iressa®)” powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego programu terapeutycznego. W ściśle określonej populacji pacjentów, u których występuje aktywująca mutacja EGFR, gefitynib wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory stosowaną terapią, pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo stosowanie gefitynibu wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi. Świadczenie powinno zostać zakwalifikowane tylko w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą EGFR) przez płatnika.”</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 37/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> | <p>„Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa) w I linii leczenia” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Gefitynib jest nowatorskim lekiem stosowanym w leczeniu celowanym w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Terapia ta skierowana jest do wąskiej populacji chorych, a czynnikiem predykcyjnym stosowania leku jest diagnostycznie potwierdzona obecność mutacji genu EGFR. U pacjentów z mutacją EGFR gefityn b wykazuje wyższą skuteczność pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe.</p> <p>Ponadto, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji podkreśla, iż badanie diagnostyczne identyfikujące mutację aktywującą EGFR powinno być finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.”</p> |
| Afatynib | |
| <p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 161/2014, 162/2014, 163/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.</p> | <p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif (...), we wskazaniu: jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia, pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej cenie, odpowiadającej innym terapiom finansowanym ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small lung cancer, NDRP) rozpoznawany jest w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc. W dwóch badaniach III fazy, u pacjentów z rakiem płuca z mutacją EGFR, afatynib wykazał istotnie wyższą skuteczność w porównaniu do schematów chemioterapii, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby. Ponadto wyniki badań wykazały możliwość znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi, korzystnego wpływu na wskaźnik jakości życia chorych oraz zmniejszenie dolegliwości i objawów choroby (...). Wynik pośredniego porównania z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib i erlotynib) wskazuje na zbliżony zakres korzyści po leczeniu afatynibem i gefitynibem lub erlotynibem. Wymienione różnice nie mają cech znamienności, ale potwierdzają porównywalność skuteczności ocenianych leków.”</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.</p> | <p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif, afatinib, tabletki powlekane (...); jako monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif (...), we wskazaniu: jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR – I linia leczenia, w ramach wnioskowanego programu, w odrębnej grupie limitowej, pod warunkiem, że koszty terapii afatynibem będą porównywalne do kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady, iż proponowany instrument podziału ryzyka nie jest wystarczający. Zapewnienie dostępu do inhibitorów kinazy tyrozynowej pacjentom z NDRP z mutacją EGFR w I linii leczenia jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.”</p> |

2.4. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne DRP, który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – (brodawkowaty, jasnokomórkowy, z drobnych komórek, podstawnokomórkowy); główną przyczyną jest czynne lub bierno narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złuszcza się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny;
- gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – (zrazikowy, brodawkowaty, oskrzelikowo-pęcherzykowy – najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płucach. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.
- wielkomórkowy (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – (z cechami neuroendokrynności, mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, podstawnokomórkowy, lymphoepithelioma, jasnokomórkowy, z fenotypem prążkowanokomórkowym); zbudowany z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.
- nowotwory typu śliniankowego - (śluzowo-naskórkowy, gruczolowo-torbiowaty, inne)

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca.

Patomechanizm

NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój NDRP to m.in. mutacje genu EGFR (silna ekspresja białka EGFR oraz amplifikacja lub mutacja somatyczna w domenie tyrozynowej) oraz KRAS.

Obraz kliniczny

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo.

1. Objawy ogólnoustrojowe: postępująca utrata masy ciała i osłabienie, występują późno.
2. Objawy związane z miejscowym wzrostem: kaszel – najczęstszy objaw (u palaczy tytoniu często zmiana charakteru kaszlu), duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc (zwłaszcza w tej samej lokalizacji); zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera (guz w szczycie płuca), zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu serca i osierdzia), chrypka w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego; objawy przedmiotowe zmian w płucach.
3. Objawy związane z przerzutami: powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból (lub bolesność uciskowa) kości, rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe; w razie przerzutów w OUN – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuchu, nudności, żółtaczk.
4. Zespoły paranowotworowe:

- endokrynologiczne – zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół rakowiaka, hiperkalcemia i in.
- nerwowo-mięśniowe – neuropatie obwodowe, encefalopatia, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miastyczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe
- skórne – rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, SLE, twardzina układowa
- kostne – osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate
- naczyniowe – wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza, układowe zapalenie naczyń
- hematologiczne – niedokrwistość, DIC.

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak charakterystyczne wyłącznie dla nowotworu płuca, stąd NDRP nierzadko diagnozowany jest już w III lub IV stopniu zaawansowania. Jest to przyczyną złego rokowania chorych na NDRP. Ponadto, zaawansowane stadium choroby (m.in. IV stopień wg TNM) uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia.

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2003-2012.

Tabela 3. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2012 roku, dane KRN (ICD10: C34)

| Płeć (M/K) | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Mężczyźni | 15 762 | 15 705 | 15 248 | 15 157 | 14 659 | 14 130 | 14 703 | 14 794 | 14 522 | 15 177 |
| Kobiety | 4 781 | 4 610 | 4 797 | 5 075 | 5 250 | 5 319 | 5 900 | 6 038 | 6 283 | 6 660 |
| Ogółem | 20 543 | 20 315 | 20 045 | 20 232 | 19 909 | 19 449 | 20 603 | 20 832 | 20 805 | 21 837 |

Tabela 4. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2012 roku, dane KRN (ICD10: C34)

| Płeć (M/K) | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Mężczyźni | 16 301 | 16 523 | 16 522 | 16 623 | 16 556 | 16 855 | 16 354 | 16 187 | 15 961 | 16 182 |
| Kobiety | 4 688 | 4 627 | 4 933 | 5 108 | 5 552 | 5 623 | 5 945 | 6 161 | 6 255 | 6 434 |
| Ogółem | 20 989 | 21 150 | 21 455 | 21 731 | 22 108 | 22 478 | 22 299 | 22 348 | 22 216 | 22 216 |

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2011 roku wynosiły u mężczyzn 50,0/100 000, u kobiet 17,2 na 100 000.

Etiologia

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym. Ocenia się, że czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zwiększone ryzyko choroby dotyczy także palenia biernego. Znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca mają inne czynniki, min. fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz czynniki genetyczne (przede wszystkim związane z polimorfizmem genów uczestniczących w metabolizmie czynników rakotwórczych dymu tytoniowego i genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca.

Badania pomocnicze:

1. Badania obrazowe: RTG, TK klatki piersiowej, PET
2. Badania morfologiczne: plwociny płynu z jamy opłucnej, badanie płynu z opłucnej, bronchofiberoskopia, biopsja przez ścianę klatki piersiowej;

3. Badania laboratoryjne: markery nowotworowe w surowicy (ich kliniczna użyteczność jest ograniczona): antygen rakowo-zarodkowy (CEA, wszystkie postaci raka), fragment CK 19 cytokeratyny (CYFRA 21.1, rak płaskonabłonkowy), swoista enolaza neuronowa (NSE, rak drobnokomórkowy).
4. Inne metody: BAC lub badanie histologiczne obwodowych węzłów chłonnych z podejrzeniem przerzutu (nadobojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych), wzziernikowanie śródpiersia (mediastinoskopia), wideotorakoskopia. Jeśli ww. wymienione metody nie pozwalają ustalić rozpoznania niezbędna jest torakotomia.

Leczenie

O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena zaawansowania choroby. Obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM. Według siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T, każde N, M1).

Chorych w stopniu I, II i części w stopniu IIIA poddaje się leczeniu chirurgicznemu (doszczętna resekcja płuca), rozważona może być także radioterapia czy chemioterapia pooperacyjna, ewentualnie przedoperacyjna. Gorzej rokujący pacjenci w stopniu IIIA oraz lepiej rokujący pacjenci w stopniu IIIB powinni otrzymać radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie pacjentów gorzej rokujących w stopniu IIIB oraz w stopniu IV ma charakter wyłącznie paliatywny i stosuje się u nich chemioterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku pacjentów EGFR-pozytywnych, paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe. W pierwszoliniowym leczeniu systemowym zazwyczaj wykorzystuje się schematy chemioterapii oparte na związkach platyny.

Do leczenia systemowego o założeniu paliatywnym kwalifikuje się pacjentów z chorobą zaawansowaną w stopniu IV (przerzuty odległe) lub III (u których nie ma możliwości leczenia miejscowego). W odrębny sposób należy traktować chorych z pojedynczym resekcyjnym przerzutem przy możliwościach leczenia operacyjnego również ogniska pierwotnego, wówczas należy chorego poddać najpierw operacji przerzutu i ogniska pierwotnego, a następnie rozważyć chemioterapię o charakterze uzupełniającym.

Leczenie systemowe niedrobnokomórkowego raka płuc obejmuje:

I linię leczenia

- Schematy oparte na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna), przy obiektywnych przeciwwskazaniach zaleca się stosowanie soli platyny;
- Schematy dwulekowe oparte na lekach trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed) – wykazano przewagę dwulekowych schematów chemioterapii nad poprzednio stosowanymi schematami opartymi na trzech lekach. Obserwowano zdecydowane zwiększenie nasilenia działań niepożądanych, przy braku poprawy efektu terapeutycznego podczas zastosowania schematów opartych na trzech lekach cytostatycznych;
- Stosowane obecnie dwulekowe schematy oparte na pochodnych platyny nie różnią się istotnie skutecznością, przy czym u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (rak gruczolowy i rak wielkokomórkowy) skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest nieco skuteczniejsze od skojarzenia z innymi lekami, podczas gdy u chorych na raka płaskonabłonkowego schemat zawierający pemetreksed związany jest z nieco krótszym czasem przeżycia. Podtrzymujące leczenie pemetreksedem pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia, przy czym analiza podgrup wykazała, że korzyść dotyczyła wyłącznie chorych na raka niepłaskonabłonkowego;
- Podanie 3-4 cykli chemioterapii;
- U chorych z rozpoznaniem gruczolaka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu w dobowej dawce 250 mg lub erlotynibu w dobowej dawce 150 mg), zamiast CTH, pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, a także jest lepiej tolerowane i stanowi obecnie postępowanie z wyboru.

Leczenie podtrzymujące

- Erlotinib – efektywność w monoterapii jak i w połączeniu z bewacizumabem, zastosowanie u chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii (w przypadku potwierdzonej mutacji aktywującej genu EGFR)

- Podtrzymujące leczenie pemetreksedem jako kontynuację paliatywnej chemioterapii I linii można rozważać jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub wielkomórkowego, z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez przetrwałych niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii.

II linię leczenia

- U chorych na raka niepłaskonabłonkowego nieco skuteczniejszy jest pemetreksed, a u chorych na raka płaskonabłonkowego – docetaksel. W doborze chemioterapii należy uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – wyłącznie rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – każdy typ NDRP). Stosowanie pemetreksedu wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.
- Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotylinb u pacjentów z rearanżacją genu ALK.

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji miąższu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycie ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Źródło: KRN 2012, Szczeklik 2014, PTOK 2013, Jassem 2014

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN | Tarceva, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261; Tarceva, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278; Tarceva, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285 |
| Kod ATC | L01XE03 |
| Postać | Tabletki powlekane |
| Substancja czynna | Erlotynib |
| Droga podania | Doustna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci. Mutacje EGFR mogą prowadzić do istotnej aktywacji antyapoptotycznych oraz proliferacyjnych szlaków sygnałowych. Znacząca skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekazywania sygnału poprzez ścieżkę związaną z EGFR w komórkach wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściślemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP w zmutowanej domenie kinazowej receptora EGFR. W wyniku blokowania przekazywania sygnału zostaje zatrzymana proliferacja komórek oraz indukowana śmierć komórki poprzez wewnętrzną ścieżkę apoptozy. W modelach mysich z wymuszoną ekspresją receptora EGFR wykazującego aktywującą mutację, obserwuje się regresję guza. |

Źródło: ChPL Tarceva

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Procedura rejestracyjna | Centralna |
| Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 19 września 2005 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Produkt Tarceva jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR. Produkt Tarceva jest także wskazany 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. Produkt Tarceva jest także wskazany 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. <p>Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)</p> <p><u>Rak trzustki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Produkt Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami. <p>Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.</p> |
| Przeciwwskazania | <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą |
| Dawkowanie | Zalecana dawka dobową produktu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku. |
| Status leku sierocego | NIE |

Źródło: ChPL Tarceva

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

| | |
|--|--|
| Proponowana cena zbytu netto | [redacted] (dawka 150 mg) [redacted] (dawka 100 mg) [redacted] (dawka 25 mg) |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek stosowany w ramach programu lekowego |
| Wnioskowane wskazanie | Miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy rak płuca (C 34) |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | 1085.0, Erlotinib |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [redacted] |

Źródło: Wniosek refundacyjny

Uwagi analityków Agencji

Aktualnie produkt leczniczy Tarceva jest już refundowany i stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, gdzie w kryteriach włączenia określono typ

nowotworu jako „gruczolakorak lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego”. Złożony wniosek dotyczy szerszego zakresu typów histologicznych (rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) erlotynib otrzymał decyzję dotyczącą refundacji obowiązującą od 1 marca 2015 r. (refundacja obejmująca gruczolakoraka lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego).

Biorąc pod uwagę powyższe przedłożony wniosek dotyczy rozszerzenia istniejącego programu lekowego o pacjentów z nowotworem o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (co jest zgodne z przedłożonymi wraz z wnioskiem analizami).

2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

Poniżej przedstawiono wybrane założenia uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Tabela 8. Wybrane elementy wnioskowanego programu lekowego

| | |
|--|---|
| <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia erlotynibem</p> | <p>1.1 Pierwsza linia leczenia</p> <p>1.1.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS); 2) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania; 4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; 5) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; 6) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR; 7) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1; 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia; 11) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; 12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego 13) prawidłowa czynność nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny większy lub równy 45ml/min; 14) prawidłowa czynność wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; 15) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2 Druga linia leczenia</p> <p>1.2.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS); |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>2) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>3) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;</p> <p>4) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;</p> <p>5) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR;</p> <p>6) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1;</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) nieobecność istotnych klinicznie chorób współistniejących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia;</p> <p>6) progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia;</p> <p>7) wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia);</p> <p>8) okres od zakończenia wcześniejszej chemioterapii co najmniej 3-4 tygodnie;</p> <p>9) nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia;</p> <p>10) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>11) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>13) prawidłowa czynność nerek:</p> <p>a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) klirens kreatyniny większy lub równy 45ml/min;</p> <p>14) prawidłowa czynność wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</p> <p>15) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> |
| <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> | <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie: z zasadami terapii określonymi z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1 i 2.2 oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. (tj. Kryteria wyłączenia z programu)</p> <p>2.1 Erlotynib</p> <p>2.1.1 Stosowanie erlotynibu w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.1.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>2) w czasie leczenia - co 2 cykle leczenia - ważność badania – 14 dni;</p> <p>2.1.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>1) zmiany pierwotnej:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</p> <p>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) obecnych zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</p> <p>Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>2.1.4 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>2.1.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p> |

| | |
|--|--|
| 3. Kryteria wyłączenia z programu | <ol style="list-style-type: none">1) progresja choroby oceniona według kryteriów skali RECIST 1.1:<ol style="list-style-type: none">a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lubb) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany - potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień I lub II);5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynibu) według kryteriów WHO lub ECOG;7) przerwa w przyjmowaniu erlotynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia.8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie. |
|--|--|

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu wg wybranych wytycznych klinicznych

| Organizacja, rok, kraj | Treść rekomendacji (zalecane interwencje) |
|---|---|
| <p>PTOK 2013 Polska</p> | <p><u>I linia leczenia</u> U pacjentów z IIIB stopniem zaawansowania NDRP PUO zaleca jednoczesne prowadzenie radio- i chemioterapii, w ramach której stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnej radioterapii także można zastosować skojarzenia cisplatyny z docetaksemem, paklitaksemem lub z gemcytabiną. Ograniczeniem dla stosowania schematu cisplatyny z etopozydem jest współistnienie zaburzeń czynności nerek, wówczas u wybranych chorych cisplatynę można zastąpić karboplatiną. Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli CTH. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami.</p> <p>W IV stopniu choroby leczenie uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CTH, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu w dobowej dawce 250 mg lub erlotynibu w dobowej dawce 150 mg), zamiast CTH, pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, a także jest lepiej tolerowane i stanowi obecnie postępowanie z wyboru. Leczenie gefitynibem lub erlotynibem należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub niepożądanych działań, uniemożliwiających ich dalsze podawanie.</p> <p><u>II linia leczenia</u> U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej CTH, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetrekseid, erlotynib lub kryzotynib). Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CTH. Pemetrekseid w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotyn b (dobowa dawka 500 mg) – z rearanżacją genu ALK. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów.</p> |
| <p>NCCN 2015 USA</p> | <p><u>I linia leczenia:</u> U pacjentów z mutacją EGFR wykrytą przed zastosowaniem I linii chemioterapii stosuje się: - erlotynib (zalecany u chorych ze stanem sprawności ECOG 0-4, jeśli dostępny jest gefitynib, zaleca się jego zastosowanie zamiast erlotyn bu); - afatynib;</p> <p>U pacjentów z mutacją EGFR wykrytą w trakcie stosowania I linii chemioterapii: - należy przerwać zaplanowaną chemioterapię i rozpocząć podawanie erlotynibu lub afatynibu; - dokończyć zaplanowaną chemioterapię wraz z zastosowaniem erlotyn bu lub afatynibu w jej przebiegu.</p> <p>U pacjentów z mutacją w genie EGFR nieznaną lub jej brakiem u chorych w stanie sprawności 0-1 wg ECOG zaleca się stosowanie: - dwulekowych schematów chemioterapii CIS+WIN, CIS+PEM (wyższa skuteczność oraz redukcja toksyczności w stosunku do CIS+WIN u chorych na NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej) lub CIS+GEM (wyższa skuteczność w stosunku do CIS+PEM u chorych na NDRP o histologii płaskonabłonkowej); - schematy dwulekowe chemioterapii + bewacyzumab; - schemat chemioterapii CIS + WIN + cetuksymab</p> <p>Natomiast u chorych o stanie sprawności 2 wg ECOG zaleca się stosowanie dwulekowych schematów chemioterapii (CIS+WIN, CIS+PEM lub CIS+GEM).</p> <p><u>II linia leczenia:</u> W sytuacji wystąpienia progresji po I-liniowym leczeniu u pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2 zalecane jest stosowanie docetakselu, pemetrekseidu, erlotynibu (jeśli dostępny jest gefitynib, zaleca się jego zastosowanie zamiast erlotyn bu), gemcytabiny, ramucirumabu+docetakselu. W przypadku leczenia erlotynibem zalecane jest wykonanie badania proteomicznego u chorych bez mutacji lub o nieznanym statusie mutacji genu EGFR. Chorzy zaklasyfikowani do grupy o złym rokowaniu nie powinni być leczeni erlotynibem. W leczeniu II linii NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR zalecane jest stosowanie afatynibu, erlotyn bu lub gefitynibu (także, gdy w I linii leczenia chory otrzymywał już EGFR-TKI). Stosowanie erlotyn bu może być rozważone także u pacjentów w stanie sprawności 3-4 ECOG, z mutacją genu EGFR.</p> |

| Organizacja, rok, kraj | Treść rekomendacji (zalecane interwencje) |
|---|---|
| <p>ESMO 2014 Europa</p> | <p><u>I linia leczenia:</u> U chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP, w stopniu sprawności ECOG 0-1 powinno stosować się: - schematy z zastosowaniem CIS u chorych, leczonych lekami III generacji – w tym gemcytabiną i taksanami, (wykazuje lepsze OS względem karboplatyny, jednak karboplatyna charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa - częstości występowania zaburzeń funkcjonowania układu pokarmowego, neuro- i nefrotoksyczności względem CIS, jednakże karboplatyna częściej powoduje występowanie hematotoksyczności). - chemioterapię opartą na pochodnych platyny - pemetreksed - połączenie bewacyzumabu z paklitakselem i karboplatyną zalecane jest po wykluczeniu jakichkolwiek przeciwwskazań; - schematy niezawierające pochodnych platyny z zastosowaniem leków III generacji powinny być rozważone w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do leczenia lekami opartymi na związkach platyny. U starszych pacjentów monoterapia zalecana jest u tych, u których występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Oprócz tego zalecana jest terapia skojarzona – karboplatyna z paklitakselem (zwiększa przeżycie u chorych w wieku 70-89 lat ze stanem sprawności 0-2 względem monoterapii winorelbina lub gemcytabiną); - chemioterapia oparta na pochodnych platyny, zalecana jest dla chorych o stanie sprawności 0-1 oraz w niektórych przypadkach ze stanem sprawności 2 i odpowiedniej czynności narządów. U pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie TKI (erlotyn bu lub gefityn bu), przy czym TKI nie są zalecane u chorych z genem EGFR typu dzikiego (ang. wild type). <u>II linia leczenia:</u> U pacjentów, w stopniu sprawności PS 0-2, z kliniczną lub radiologiczną progresją po leczeniu I linii chemioterapii powinna być zastosowana chemioterapia II linii. Porównywalną opcją w II linii leczenia jest terapia składająca się z pemetreksedu (tylko w niepłaskonabłonkowym NDRP) lub z docetakselu. U chorych z genem EGFR typu dzikiego lub o niezidentyfikowanym statusie tego genu z PS 0-2, erlotynib stanowi potencjalnie opcję terapeutyczną. U pacjentów ze stwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów EGFR-TKI w II lub kolejnej linii leczenia, tylko jeśli nie były one uprzednio stosowane. U chorych z NDRP z rearanzacją ALK powinna być zastosowana terapia kryzotynibem, jeśli nie była ona uprzednio stosowana.</p> |
| <p>NCI 2014 USA</p> | <p><u>I linia leczenia</u> U pacjentów w stadium choroby IIIB z guzem nieoperacyjnym zaleca się stosowanie radioterapii z równoczesną lub sekwencyjną chemioterapią. W IV stopniu choroby pacjenci z mutacją EGFR 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 poprawia przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ale nie przeżycie całkowite. Dodatkowo terapia TKI EGFR ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W badaniach wykazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynibu) są lepsze od chemioterapii połączonej z platyną, jako początkowe leczenie NDRP z mutacją EGFR. <u>II linia leczenia</u> Leczenie nawrotowej postaci NDRP opiera się na stosowaniu paliatywnej radioterapii, u pacjentów wcześniej poddanych chemioterapii opartej na pochodnych platyny zaleca się docetaksel, pemetreksed, erlotynib (po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny i docetakselem), gefitynib lub kryzotynib (pacjenci z rearanzacją genu ALK). Oprócz tego zalecane jest stosowanie inhibitorów EGFR-TKI niezależnie od występowania mutacji genu EGFR, inhibitorów EML4-ALK u pacjentów z rearanzacją EML-ALK.</p> |

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w ramach I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca powinno stosować się schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, pemetreksed, schematy chemioterapii z bewacyzumabem lub cetuksymabem. U pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynib, gefitynib czy afatynib.

W II linii leczenia zaleca się terapię opartą na docetakselu, pemetreksedzie, erlotynibie lub kryzotynibie. Pemetreksed w ramach II linii leczenia można zastosować u chorych na NDRP niepłaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR zalecane są jedynie u pacjentów z mutacją w genie EGFR, natomiast kryzotynib u pacjentów z rearanzacją genu ALK.

Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy – onkologia kliniczna | | |
|--|---|---|---|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | „Chorzy na NDRP w stadium zaawansowanym (zaawansowanie miejscowe lub uogólnienie) z rozpoznaniem raka wie kokomórkowego i o nieokreślonym typie histologicznym oraz obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.) otrzymują obecnie gefitynib.” | „Zgodnie z zapisami Programu Lekowego Leczenia NDRP obecnie stosowany jest gefitynib.” | „(...) obecnie odsetek chorych leczonych inhibitorami EGFR (...) nie przekracza 25-30%, głównie dlatego, że tych mutacji nadal nie oznacza się rutynowo. Pozostali chorzy otrzymują chemioterapię (około 50%) lub wyłączone leczenie objawowe/obserwację (około 20-25%). Większość chorych z tej ostatniej grupy najpewniej nie kwalifikuje się do leczenia anty-EGFR.” |
| Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię | „Stosowanie erlotynibu u chorych na NDRP w stadium zaawansowanym (...) z rozpoznaniem raka wie kokomórkowego i o nieokreślonym typie histologicznym oraz obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR (...) może – częściowo – zastąpić gefitynib.” | „Wprowadzenie zmian zapisów w Programie Lekowym spowoduje przesunięcie na linii erlotynib-gefitynib ze względu na tożsamość wskazań.” | „W większości przypadków wnioskowana technologia zastąpi stosowaną obecnie (suboptymalnie) chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Preferowanym schematem chemioterapii zaawansowanego gruczolakoraka płuca jest obecnie połączenie cisplatyny z pemetreksedem, stosowane są jednak także dwulekowe schematy z udziałem gemcytabiny, winorelbiny i taksoidów. W tej grupie chorych stosowane są również (wymienne z erlotynibem) dwa inne inhibitory TKI EGFR: gefitynib i afitynib.” |
| Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | „U chorych (...) należy – zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania – stosować jeden z inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR. Koszt erlotynibu należy – w związku z powyższym – porównać do gefitynibu.” | „Ze względu na podobne wskazania i efektywność leczenia koszty stosowanej terapii gefitynibem lub erlotynibem powinny być podobne.” | „Jest nią leczenie objawowe. Względnie tanie są także schematy chemioterapii niezawierające pemetreksedu.” |
| Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | „Najskuteczniejszym leczeniem chorych (...) jest stosowanie inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR.” | „Optymalnym i zarazem najskuteczniejszym leczeniem (...) jest zastosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów EGFR (erlotyn b, gefitynib, afatynib).” | „Inhibitory TKI EGFR – erlotynib, gefitynib i afitynib. Świadczą o tym wyniki licznych badań klinicznych z losowym doborem chorych.” |
| Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce | „Leczeniem zalecanym u chorych (...) jest stosowanie inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR.” | Optymalnym i zarazem najskuteczniejszym (...) jest zastosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów EGFR (erlotyn b, gefitynib, afatynib).” | „Inhibitory IKT EGFR.” |

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) w aktualnych programach lekowych dostępne są leki zawierające substancje czynne pemetreksed, gefitynib, erlotynib, afatynib. Leki znajdują się w załączniku B i są dostępne w ramach programów lekowych „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu”.

Tabela 11. Refundacja w ramach programów lekowych leczenia raka płuca (MZ 23042015)

| Nazwa, postać, dawka | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CD [zł] | LF [zł] | PO |
|---|----------------|---------------|----------|----------|----------|------------|
| 1034.0, Pemetreksed | | | | | | |
| Alimta 100 mg, proszek*, 100 mg | 1 fiol.s.subs. | 5909990080205 | 764,10 | 802,31 | 802,31 | bezpłatnie |
| Alimta 500 mg, proszek*, 500 mg | 1 fiol.s.subs. | 5909990009664 | 3 822,12 | 4 013,23 | 4 013,23 | bezpłatnie |
| 1085.0, Erlotinib | | | | | | |
| Tarceva, tabl. powl., 25 mg | 30 tabl. powl. | 5909990334261 | 2 231,83 | 2 343,42 | 1 586,03 | bezpłatnie |
| Tarceva, tabl. powl., 100 mg | 30 tabl. powl. | 5909990334278 | 7 752,66 | 8 140,29 | 6 344,10 | bezpłatnie |
| Tarceva, tabl. powl., 150 mg | 30 tabl. powl. | 5909990334285 | 9 063,00 | 9 516,15 | 9 516,15 | bezpłatnie |
| 1087.0, Gefitynibum | | | | | | |
| Iressa, tabl. powl., 250 mg | 30 tabl. | 5909990717231 | 8 748,00 | 9 185,40 | 9 185,40 | bezpłatnie |
| 1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib | | | | | | |
| Giotrif, tabl. powl., 20 mg | 28 tabl. | 5909991083397 | 8 333,76 | 8 750,45 | 8 750,45 | bezpłatnie |
| Giotrif, tabl. powl., 30 mg | 28 tabl. | 5909991083434 | 8 333,76 | 8 750,45 | 8 750,45 | bezpłatnie |
| Giotrif, tabl. powl., 40 mg | 28 tabl. | 5909991083465 | 8 333,76 | 8 750,45 | 8 750,45 | bezpłatnie |

* proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|------------------------------|--|------------------------------------|
| I linia leczenia | | |
| Gefitynib | „Wszystkie odnalezione wytyczne zagraniczne, jak i polskie, w przypadku I linii leczenia chorych na zaawansowanego lub rozsiańego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR zalecają stosowanie leków z grupy EGFR-TKI, tj. erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu. Leki te są zarejestrowane w tak zdefiniowanej populacji. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania tych leków są pozytywne, z wyjątkiem jednej rekomendacji dla gefitynibu, która była negatywna ze względu na koszt leku. Także rekomendacje Prezesa AOTM były pozytywne dla wszystkich tych trzech leków.” | Wybór zasadny. |
| Dalsze linie leczenia | | |
| Gefitynib | Większość odnalezionych wytycznych zagranicznych, jak i polskich, w przypadku leczenia chorych na zaawansowanego lub rozsiańego NDRP, z potwierdzoną mutacją EGFR, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią zaleca stosowanie leków z grupy EGFR-TKI, tj. erlotyn bu, gefitynibu lub afatynibu. (...) Rekomendacja Prezesa AOTM była pozytywna w przypadku erlotynibu, natomiast dla gefitynibu była negatywna, choć z dopuszczoną możliwością rozważenia jego finansowania. Ostatecznie lek ten został włączony do programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34) u chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią. | Wybór zasadny. |

Uwagi analityków Agencji

Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem wnioskodawcy dotyczącym komparatora jakim jest gefitynib. Wśród refundowanych technologii opcjonalnych w leczeniu I linii NDRP z mutacją genu EGFR, nieuwzględnionych w AKL znajduje się także afatynib. Jest on jednym z leków, którego stosowanie jest rekomendowane w najnowszych wytycznych klinicznych NCCN. Od 1 listopada 2014 roku afatynib jest dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu”. Kryteria kwalifikacji do leczenia erlotynibem oraz afatynibem są bardzo zbliżone, w związku z czym dodatkowym komparatorem dla wnioskowanego leku w I linii leczenia mógłby być także afatynib.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie opracowań wtórnych dotyczących I-liniowego leczenia NDRP z mutacją EGFR. Wyszukiwanie przeprowadzono 27.01.2015 r. w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. W jego wyniku odnaleziono 6 publikacji oceniających skuteczność EGFR-TKI (Haaland 2014, Haspringer 2014, Paz-Ares 2014, Pilotto 2014, Zhang 2014 i Gao 2012).

Wyszukiwanie mające na celu odnalezienie przeglądów systematycznych dotyczących stosowania erlotynibu po niepowodzeniu leczenia przynajmniej jednym schematem chemioterapii zostało przeprowadzone 29.01.2015 r. w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. W jego wyniku odnaleziono 6 publikacji: Paz-Ares 2014, Zhang 2014, HTA 2013, Qi 2013, Murphy 2011 oraz Ontario 2010.

Poniżej opisane zostały publikacje: Zhang 2014, odnosząca się do I i II linii leczenia oraz Haspringer 2014 oceniająca TKI w I linii leczenia.

Zhang 2014

W przeglądzie Zhang 2014 na podstawie włączonych badań RCT oceniono skuteczność EGFR-TKI w porównaniu z CHT w I oraz II linii leczenia, wśród pacjentów z NDRP, w podgrupach z oraz bez mutacji EGFR. W badaniu zidentyfikowano 8 publikacji dla leczenia I-liniowego oraz 9 dla leczenia II-liniowego. Wyniki przedstawiono w postaci ilościowej syntezy min. wskaźników hazardu (HR) dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

U pacjentów z mutacją w genie EGFR stosowanie TKI wiązało się z niższym ryzykiem PFS w I linii leczenia (także w poszczególnych podgrupach GEF, ERL i AFA). Nie odnotowano tej zależności dla porównaniach w II linii. U pacjentów bez mutacji w genie EGFR wyniki wskazują na znacząco wyższe ryzyko PFS w grupie GEF w I linii leczenia. W II linii stosowanie GEF wiązało się ze zbliżonym ryzykiem wystąpienia PFS, natomiast z wyższym w grupie ERL.

W porównaniu z CHT, brak jest dowodów na efektywność EGFR-TKI na przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów z oraz bez mutacji w genie EGFR w obu liniach leczenia. Wyniki przeglądu Zhang 2014 przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wyniki przeglądu systematycznego Zhang 2014

| Linia leczenia | Punkt końcowy | TKI vs CHT HR (95% CI) | GEF vs CHT HR (95% CI) | ERL vs CHT HR (95% CI) | AFA vs CHT HR (95% CI) |
|--------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| mutacja EGFR | | | | | |
| I | PFS | 0,37 (0,27; 0,49) | 0,43 (0,34; 0,55) | 0,24 (0,11; 0,55) | 0,38 (0,17; 0,87) |
| | OS | 1,02 (0,89; 1,16) | 1,00 (0,82; 1,22) | 1,06 (0,82; 1,37) | 1,01 (0,78; 1,32) |
| II | PFS | 1,01 (0,87; 1,17) | 0,82 (0,63; 1,05) | 1,17 (0,98; 1,38) | - |
| | OS | 0,75 (0,49; 1,16) | 1,36 (0,30; 6,29) | 0,63 (0,36; 1,11) | - |
| brak mutacji EGFR | | | | | |
| I | PFS | 2,09 (1,06; 4,11) | 2,09 (1,06; 4,11) | - | - |
| | OS | 1,14 (0,86; 1,52) | 1,14 (0,86; 1,52) | - | - |
| II | PFS | 1,25 (1,03; 1,51) | 0,91 (0,54; 1,54) | 1,40 (1,17; 1,66) | - |
| | OS | 0,96 (0,80; 1,15) | 1,01 (0,77; 1,31) | 0,92 (0,71; 1,18) | - |

Haspringer 2014

Publikacja Haspringer 2014 to przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano różnicę w efektach poszczególnych leków z grupy EGFR-TKI względem siebie w I-liniowym leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją genu EGFR. Do przeglądu włączono 9 badań RCT, w których łącznie udział wzięło 1 774 pacjentów. Zgodnie z wynikami porównania pośredniego uzyskany wskaźnik hazardu względnego (HR) dla czasu wolnego od progresji (PFS) dla GEF vs ERL wyniósł 1,34 (95% CI: 0,63; 2,86), w porównaniu GEF vs AFA 1,05 (95% CI :0,61; 1,81), dla ERL vs AFA 0,78 (95% CI: 0,39; 1,55). Ryzyko względne (RR) wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla porównania GEF vs ERL wyniosło 0,96 (95% CI: 0,69; 1,34), GEF vs AFA 0,91 (95% CI: 0,67; 1,23), ERL vs AFA 0,94 (95% CI: 0,65; 1,35). Przeprowadzona metaanaliza wskazywała na zbliżoną skuteczność między poszczególnymi lekami z grupy EGFR-TKI.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dla I-liniowego leczenia erlotynibem dokonano 27 stycznia 2015 roku, natomiast dla dalszych linii leczenia 29 stycznia 2015 roku. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (erlotynib) oraz populacji (szerszej, niż docelowa). Dodatkowo przeszukano strony internetowe EMA, FDA oraz URPLWMIpB.

Wnioskodawca w celu odnalezienia badań pierwotnych przeprowadził kilkuetapowe wyszukiwanie. Z powodu nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących erlotynib z gefitynibem przeprowadzono kolejne wyszukiwanie, mające na celu odnalezienie badań oceniających gefitynib vs. chemioterapia, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Zastosowane hasła oraz operatory logiczne są poprawne. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library zgodne z wyszukiwaniem wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 10.06.2015 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania, które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Uwagi oceniającego |
|-------------------------|--|-----------------------|
| I linia leczenia | | |
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, wcześniej niepoddani chemioterapii lub terapii celowanej; - w przypadku braku badań w ww. populacji, do analizy włączane będą badania przeprowadzone z udziałem chorych na NDRP (...) bez względu na podtyp histologiczny (...); | Komentarz pod tabelą. |
| Interwencja | erlotynib w postaci tabletek, 150 mg/dobę, przyjmowany doustnie; | Brak uwag. |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> - gefityn b w postaci tabletek, 250 mg/dobę, przyjmowany doustnie; - dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, w celu wykonania porównań pośrednich; - brak w przypadku badań jednoramiennych (włączanych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa); | Brak uwag. |
| Punkty końcowe | brak | Komentarz pod tabelą. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Uwagi oceniającego |
|-------------------------------|---|-----------------------|
| Typ badań | badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji), | Komentarz pod tabelą. |
| Inne kryteria | publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. | Komentarz pod tabelą. |
| Dalsze linie leczenia: | | |
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii; - chorzy NDRP (...) niezależnie od podtypu histologicznego, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii. | Komentarz pod tabelą. |
| Interwencja | erlotynib w postaci tabletek, 150 mg/dobę, przyjmowany doustnie; | Brak uwag. |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> - gefityn b w postaci tabletek, 250 mg/dobę, przyjmowany doustnie; - dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, w celu wykonania porównań pośrednich; - brak w przypadku badań jednoramiennych (włączanych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa); | Brak uwag. |
| Punkty końcowe | brak | Komentarz pod tabelą. |
| Typ badań | badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) | Komentarz pod tabelą. |
| Inne kryteria | badania, w których udział brało powyżej 10 chorych, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. | Komentarz pod tabelą. |

Uwagi analityków Agencji

Populacja

Populacja uwzględniająca NDRP z podtypem wielkokomórkowym oraz bez ustalonego podtypu jest zgodna z wskazaniami określonymi w ChPL. W przypadku braku badań w populacji docelowej, przyjęto założenie, że do analizy włączane będą badania przeprowadzone z udziałem chorych na NDRP bez względu na podtyp histologiczny. W związku z niskim odsetkiem występowania podtypu wielkokomórkowego w NDRP (ok. 10%) oraz braku badań dotyczących tylko tego podtypu przyjęte podejście można uznać za uzasadnione.

Punkty końcowe

Wnioskodawca zadeklarował, iż przy kwalifikacji do przeglądu nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W opinii analityków AOTMiT uzasadnienie takie jest niezgodne z wymaganiami minimalnymi określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Należy jednak podkreślić, iż niesprecyzowanie tego elementu PICO, nie wpływa na obniżenie jakości przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Typ badań i inne kryteria

W uwzględnionych kryteriach włączenia typy badań dla przeglądu systematycznego dla I linii oraz dla dalszych linii leczenia różniły się między sobą. W pierwszym przypadku w ocenie skuteczności uwzględniano badania obserwacyjne tylko z grupą kontrolną, dodatkowo do oceny bezpieczeństwa włączano badania jednoramienne. Jednocześnie zaznaczono, że uwzględnione zostały publikacje pełnotekstowe. Dla dalszych linii leczenia erlotynibem w przeglądzie systematycznym brano pod uwagę także badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, nie uwzględniono kryterium dotyczącego dostępności publikacji pełnotekstowej, natomiast włączano badania, w których udział wzięło powyżej 10 osób. Różnice w kryteriach włączenia mogły mieć wpływ na liczbę badań ostatecznie włączonych do analizy wnioskodawcy, jednakże nie dotyczył on badań najwyższej jakości wg polskich Wytycznych HTA (tj. badań z randomizacją).

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy oceniającej skuteczność erlotynibu w leczeniu I linii NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR zostały włączone dwa badania randomizowane: EURTAC (publikacja Rosell 2012) oraz OPTIMAL (publikacje Zhou 2011 i Chen 2013). Do analizy włączono również 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne z metodą dobieranych par (ang. matched pair design) Lim 2014. W celu przeprowadzenia pośredniego porównania erlotynibu z gefitynibem dodatkowo uwzględniono badanie NEJ002 (publikacje Maemondo 2010 oraz Inoue 2013).

Do analizy oceniającej skuteczność erlotynibu wśród pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii włączone zostały trzy badania: randomizowane badanie Kim 2012, jednoramienne badanie Castro 2013 oraz retrospektywne, badanie Shao 2013. Charakterystykę wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania | Metodyka / interwencje: | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| I linia leczenia | | | |
| <p>EURTAC (Rosell 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Spanish Lung Cancer Group</p> | <p><u>Metodyka:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne RTC, III fazy, bez zaślepienia</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ERL: 86 CHT: 87</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ERL 150 mg/dobę <p>Cztery 3-tygodniowe cykle chemioterapii (CHT) złożone z dupleatów składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS (75 mg/m²) + DOC (75 mg/m²) 1. dnia cyklu; • CIS (75 mg/m²) + GEM (1 250 mg/m² w 1. i 8. dnia cyklu); • KAR (AUC=6) 1. dnia cyklu + DOC (75 mg/m²); • KAR (AUC=5) 1. dnia cyklu + GEM (1 000 mg/m²; w 1. i 8. dniu). | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony NDRP w stopniu IIIB (z wysiękiem opłucnowym) lub IV; • choroba mierzalna lub możliwa do oceny; • aktywująca mutacja EGFR; • wiek > 18 lat; • brak przebytej chemioterapii (dopuszczalna neoadjuwantowa lub adjuwantowa o ile zakończyła się ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania); • do udziału w badaniu dopuszczano chorych z towarzyszącymi, stabilnymi przerzutami do mózgu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak* | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS); • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. |
| <p>OPTIMAL (Zhou 2011, Chen 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Science and Technology Commission of Shanghai Municipality</p> | <p><u>Metodyka:</u> wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w Chinach</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ERL: 82 CHT: 72</p> <p><u>Interwencja:</u> ERL p.o. w 150 mg/dobę do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanych działań niepożądanych CHT do 4 cykli dwuskładnikowa opartej na platynie (GEM i.v. dnia 1. i 8. w 1000 mg/m²; KAR i.v. 1. dnia 3-tygodniowego cyklu w AUC=5) W przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. możliwa: przerwa w leczeniu trwająca do 3 tygodni; redukcja dawki erlotynibu do 50 mg/dzień.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat; • histologicznie potwierdzony zaawansowany, nawracający NDRP w stopniu IIIB lub IV; • potwierdzona mutacja genu EGFR (delecja eksonu 19 lub punktowa mutacja w eksonie 21); • mierzalne objawy choroby (zgodnie z kryteriami RECIST); • stan sprawności w skali ECOG od 0 do 2; • zachowane prawidłowe funkcje biochemiczne i hematologiczne; • zachowane prawidłowe funkcje narządów wewnętrznych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane przerzuty do mózgu; • wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (dopuszczalna terapia adjuwantowa i neoadjuwantowa choroby bez przerzutów, w której nawrót miał miejsce ponad 6 miesięcy od zakończenia leczenia). | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS); • częstość występowania zgonów • jakość życia: • poprawa wyników w skalach FACT-L, FACT-LCS, FACT-TOI; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. |

| ID badania | Metodyka / interwencje: | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|
| <p>NEJ002 (Maemondo 2010; Inoue 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Japan Society for Promotion of Science, Japanese Foundation for the Multidisciplinary Treatment of Cancer</p> | <p><u>Metodyka:</u> wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> GEF: 114 CHT: 114</p> <p><u>Interwencja:</u> GEF p.o. 250 mg/dobę. Cykl chemioterapii (CHT) oparty na KAR i.v.w dawce 6 AUC i PAK i.v. w dawce 200 mg/m². Leki podawane były pierwszego dnia trzytygodniowego cyklu.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP, w stadium IIIB lub IV bądź po nawrocie choroby po operacji; • potwierdzona mutacja w genie EGFR • zmiany nowotworowe mierzalne kryteriami RECIST: zmiany o średnicy 20 mm bądź większe oceniane przy użyciu tomografii komputerowej obrazującej warstwę zmian o grubości 10 mm bądź mniej; zmiany o średnicy 10 mm bądź większe oceniane przy użyciu spiralnej tomografii komputerowej obrazującej warstwę zmian o grubości 5 mm bądź mniej; • brak wcześniejszej chemioterapii (dozwolone wcześniejsze leczenie picibanilem); • wiek pomiędzy 20 a 75 r.ż.; • stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1; • zachowane prawidłowe funkcje: szpiku kostnego, wątroby, nerek ocenione na podstawie badań laboratoryjnych; • prognozowane przeżycie chorego dłuższe niż 3 miesiące; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> patrz AKL wnioskodawcy rozdział 13,8</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. |
| <p>Lim 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biomedical Research Institute Grant</p> | <p><u>Metodyka:</u> obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne (metoda dobieranych par).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ERL: 121 GEF: 121</p> <p><u>Interwencja:</u> ERL p.o. 150 mg/dobę w 28-dniowych cyklach do progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności lub odmowy chorego; GEF p.o. 250 mg/dobę w 28-dniowych cyklach do progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności lub odmowy chorego;</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat; • potwierdzony histologicznie zaawansowany lub nawracający NDRP w stopniu IIIB lub IV; • potwierdzona mutacja genu EGFR za pomocą testu sekwencjonowania DNA <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bd | <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS); • czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); • profil bezpieczeństwa; |

| ID badania | Metodyka / interwencje: | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| Dalsze linie leczenia | | | |
| <p style="text-align: center;">Kim 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p> | <p><u>Metodyka:</u> otwarte, jednoośrodkowe, randomizowane badanie II fazy w grupach równoległych. przeprowadzone w Korei Płd.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ERL: 48 GEF: 48</p> <p><u>Interwencja:</u> Erlotynib w dawce 150 mg/dobę podawany doustnie co 4 tygodnie do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu.</p> <p>Gefitynib w dawce 250 mg/dobę podawany doustnie co 4 tygodnie do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • potwierdzony histologicznie NDRP w stopniu IIIB lub IV nawrotowy lub z przerzutami; • chorzy po niepowodzeniu leczenia chemioterapią w I linii; • stan sprawności w skali ECOG 0-2; • prognozowane przeżycie chorego ≥ 12 miesięcy; • mutacja genu EGFR lub występowanie dwóch z trzech czynników związanych z wyższym prawdopodobieństwem jej wystąpienia; • zachowane odpowiednie funkcje narządów; • co najmniej jedna zmiana mierzona wg kryteriów RECIST; • przerzuty do mózgu jeśli ich leczenie odbyło się 4 tyg. przed badaniem oraz stabilna klinicznie postać choroby bez terapii lekami sterydowymi w ciągu ostatniego tygodnia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba żołądkowo-jelitowa mogąca zaburzać wchłanianie leku po podaniu doustnym; • inne ciężkie stany chorobowe, które mogą zaburzać przyjmowanie badanej interwencji; • wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI lub radioterapia w ciągu ostatnich 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (RR); <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS); • czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); • wskaźnik kontroli choroby (DCR); • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. |
| <p style="text-align: center;">Castro 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p> | <p><u>Metodyka:</u> badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe.</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> 20</p> <p><u>Interwencja:</u> ERL p.o. 150 mg/dobę do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu chorego.</p> | <p><u>Kryteria włączenia w latach 2006-2009:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak płuca o podtypie histologicznym zdiagnozowanym jako gruczolakorak; • niepalenie tytoniu obecnie lub palenie w przeszłości. <p><u>Kryteria włączenia chorych w 2010 roku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie NDRP; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> | <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS); • odpowiedź na leczenie; • kontrola choroby. |

* w publikacji Rosell 2012 nie podano kryteriów wykluczenia pacjentów z badania EUTRAC. Szczegółowa lista kryteriów wykluczenia znajduje się na stronie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00446225>.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

I linia leczenia

Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, wnioskodawca zaprezentował porównania dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Jednocześnie ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowany lek z komparatorem, wnioskodawca przeprowadził pośrednie porównanie wyników badań, w których erlotynib i gefitynib porównywano z chemioterapią.

W związku z powyższym do analizy efektywności klinicznej włączono badania EURTAC i OPTIMAL, w których oceniano skuteczność ERL vs CHT oraz badanie NEJ002, porównujące GEF vs CHT. Badanie EUTRAC przeprowadzono wśród pacjentów rasy kaukaskiej, natomiast badania OPTIMAL i NEJ002 wśród osób rasy żółtej. Ze względu na prawdopodobny wpływ rasy pacjentów na wyniki leczenia (zgodnie z publikacją Saijo 2010 odnalezioną przez wnioskodawcę), z porównania pośredniego wykluczono badanie EUTRAC.

Badania OPTIMAL i NEJ002 były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją. W badaniu OPTIMAL porównywano ze sobą stosowanie erlotynibu oraz chemioterapii, natomiast w badaniu NEJ002 porównywano gefitynib z chemioterapią. Ze względu na odmienny sposób podawania interwencji badanej i komparatora, oba badania były próbami niezaślepienymi.

Populację stanowiły osoby z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym NDRP w stopniu IIIB lub IV z mutacją genu EGFR. Przy czym do badania OPTIMAL włączano pacjentów w wieku > 18 lat, w stanie sprawności w skali ECOG od 0 do 2, a do badania NEJ002 pacjentów z przedziału od 20 do 75 r.ż. w stanie sprawności ECOG od 0 do 1. Liczebność populacji zawierała się w zakresie od 154 (próba OPTIMAL) do 228 (próba NEJ002). W obu badaniach przeprowadzono podział do poszczególnych grup w stosunku 1:1.

W wymienionych publikacjach przedstawiono opis utraty pacjentów z badania, wraz z przyczyną zakończenia przez nich terapii. We wszystkich badaniach hipotezą badawczą było wykazanie przewagi (superiority) leczenia erlotynibem/gefitynibem nad chemioterapią. W publikacji dla badania OPTIMAL opisano metodę randomizacji pacjentów do grup, jako dynamiczną minimalizację przy pomocy oprogramowania Mini Randomisation 1.5 za pośrednictwem telefonu lub poczty elektronicznej. Metoda randomizacji, w opinii analityków Agencji jest właściwa. W badaniu NEJ002 nie jest możliwa ocena metody randomizacji, ze względu na brak przedstawienia jej opisu.

Wnioskodawca ocenił omawiane badania w skali Jadad. Badanie OPTIMAL ze względu na brak zaślepienia otrzymało 3/5 punktów, natomiast badanie NEJ002, ze względu na brak zaślepienia i opisu metody randomizacji 2/5 punktów. W opinii analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki badania EURTAC, które było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem, oceniającym skuteczność erlotynibu względem chemioterapii. Przeprowadzone zostało wśród pacjentów z histologicznie potwierdzonym NDRP w stopniu IIIB lub IV, z mutacją genu EGFR. W badaniu nie zastosowano zaślepienia. Przyjęta hipoteza badawcza miała wykazać przewagę (superiority) leczenia erlotynibem nad chemioterapią. W badaniu EURTAC pacjentów do poszczególnych grup przydzielono przy pomocy centralnej randomizacji generowanej komputerowo w stosunku 1:1. W sumie udział w badaniu wzięło 173 osób, w wieku > 18 lat o stanie sprawności w skali ECOG od 0 do 2. W badaniu EURTAC przedstawiono opis utraty pacjentów wraz z podaniem przyczyn. Ze względu na brak zaślepienia omawiane badanie zostało ocenione przez wnioskodawcę na 3/5 punktów w skali Jadad. W opinii analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

W AKL opisano także wyniki obserwacyjnego, retrospektywnego badania Lim 2014. Badanie to zostało opisane jako próba kliniczno-kontrolna z metodą dobieranych par. W badaniu porównywano skuteczność erlotynibu i gefitynibu u dorosłych pacjentów z potwierdzonym nawracającym lub zaawansowanym/przerzutowym (IIIB lub IV) NDRP z mutacją genu EGFR. Przydział pacjentów do grup i parowanie przeprowadzono przy pomocy tabel liczb losowych według płci (mężczyźni vs. kobiety), statusu palenia tytoniu (nigdy niepalący vs. palący w przeszłości lub obecnie palący), stanu sprawności w skali ECOG (0-1 vs. ≥ 2) oraz typu mutacji w genie EGFR (delecja eksonu 19. vs. mutacja punktowa L858R). Badanie Lim 2014 oceniono za pomocą kwestionariusza NOS, przyznając najwyższą punktację, tj. dobór próby na 4 gwiazdki, porównywalność na 2 gwiazdki oraz punkty końcowe na 3 gwiazdki. W opinii analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- „nie odnaleziono żadnych badań dla gefitynibu, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z erlotynibem w populacji zdefiniowanej w niniejszym raporcie, tj. chorych z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu. W związku z tym przeprowadzono takie porównanie niezależnie od podtypu histologicznego. Należy mieć jednak na uwadze, że we włączonych badaniach gruczolakorak i rak płaskonabłonkowy stanowiły ponad 90% przypadków;
- dla populacji chorych z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu przedstawiono jedyne dostępne dane dla populacji zbliżonej, tj. dla chorych o podtypie innym niż gruczolakorak: wyniki czasu wolnego od progresji choroby dla porównania erlotynibu z chemioterapią (badania OPTIMAL i EURTAC). Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki te dotyczą bardzo małych grup chorych, zwłaszcza w badaniu EURTAC, w którym dodatkowo wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup, zatem brak istotności statystycznej w tym badaniu może wynikać z opisanych wyżej powodów;
- wyżej opisane wyniki z badań OPTIMAL i EURTAC dotyczyły chorych z NDRP o podtypach histologicznych innych niż gruczolakorak. Wyniki te nie odpowiadają dokładnie populacji docelowej raportu, lecz są one najbardziej adekwatnymi istniejącymi danymi;
- w badaniu EURTAC dopuszczalna była wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, o ile zakończyła się co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania;
- badanie EURTAC, OPTIMAL i NEJ002 są badaniami niezaślepienymi;
- odnalezione dane nie umożliwiły porównania erlotynibu względem gefitynibu w aspekcie czasu przeżycia całkowitego (OS). Należy także zaznaczyć, że żadne z włączonych do analizy badań randomizowanych nie było zaprojektowane w celu wykazania różnic w OS (we wszystkich punktach końcowym, dla którego projektowano badanie, był czas przeżycia wolny od progresji choroby);
- wykonanie porównania pośredniego erlotynibu i gefitynibu było możliwe jedynie na podstawie badań, w których uczestnikami byli chorzy rasy żółtej;
- jako wspólną referencję w porównaniu pośrednim przyjęto chemioterapię opartą na karboplatynie w schemacie dwulekowym a nie konkretny schemat chemioterapii. Przyjęto bowiem założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie wszystkich takich schematów (na podstawie rekomendacji Grupy Ekspertów z 2014 roku);
- okresy obserwacji badań wykorzystanych do porównania pośredniego są zbliżone, tzn. w badaniu OPTIMAL mediana okresu obserwacji wynosi 15,6 (publikacja Zhou 2011) oraz 19,8 miesięcy (publikacja Chen 2013), a w badaniu NEJ002 – 17 miesięcy (publikacja Maemondo 2010) oraz 23,5 miesiąca (publikacja Inoue 2013); istnieje jednak pewne ryzyko, że rozbieżność tych okresów wpływa na wyniki analizy;
- w badaniu Lim 2014 nie wykluczano chorych z przerzutami do mózgu;
- 6,5% chorych z badania OPTIMAL, 13,9% chorych z badania EURTAC, 1,3% chorych z badania NEJ002 i 10% chorych z badania Lim 2014, miało stan sprawności ≥ 2 w skali ECOG (obecny program lekowy dopuszcza włączenie chorych w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG);
- w badaniu Lim 2014 podgrupa chorych wcześniej nieleczonych była na tyle mała i zróżnicowana pomiędzy grupami erlotynibu i gefitynibu, że wnioskowanie na podstawie jej wyników jest utrudnione.”

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AgencjiRasa pacjentów

W opinii Agencji najistotniejszym ograniczeniem dwóch z trzech wykorzystanych w analizie badań: OPTIMAL, NEJ002, było przeprowadzenie ich w populacji azjatyckiej. Zgodnie z publikacją Saijo 2010, rasa żółta może stanowić czynnik predykcyjny uzyskiwania korzystniejszych wyników leczenia w stosunku do efektów leczenia pacjentów rasy kaukaskiej. W związku z powyższym uogólnianie wyników badań OPTIMAL i NEJ002, a co za tym idzie także i wyników porównania pośredniego do populacji polskiej jest obciążone niepewnością.

Odsetek NDRP o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak

Populacja włączona do omawianych badań znacząco różni się od populacji docelowej pod względem podtypu histologicznego. W badaniu OPTIMAL tylko 12% pacjentów z grupy ERL i 14% z grupy CHT miało NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, w badaniu EURTAC odsetek ten wyniósł kolejno 5% i 10%. W badaniu NEJ002 pacjenci z NDRP innym niż gruczolakorak stanowili 9,6% w grupie GEF oraz 3,5% w grupie

CHT, natomiast zgodnie z publikacją Lim 2014 odsetek ten wynosił 3,3% w grupie ERL oraz 1,7% w grupie GEF. W związku z tym wyniki wymienionych badań w niewielkim stopniu odnoszą się do zdefiniowanej populacji docelowej. Z powodu braku oceny skuteczności prowadzonej w podgrupach ze względu na typ histologiczny, uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością. Analitycy Agencji zgadzają się jednak z wnioskodawcą, że przedstawione wyniki są aktualnie najbardziej adekwatnymi danymi.

Dalsze linie leczenia

Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących ERL z GEF w dalszych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, o podtypie innym niż gruczolakorak, do analizy efektywności klinicznej, wnioskodawca włączył trzy publikacje, w których erlotynib oceniano w porównaniu z chemioterapią: randomizowane badanie Kim 2012 oraz obserwacyjne badania Castro 2013 i Shao 2013. Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie wielokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, wnioskodawca zaprezentował porównania dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Badanie Kim 2012 było otwartym, randomizowanym badaniem II fazy, przeprowadzonym w Korei Południowej, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu i gefitynibu. Włączeni zostali pacjenci z potwierdzonym histologicznie NDRP w stopniu IIIB lub IV, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią w I linii. Badanie prowadzone było w grupach równoległych i jego celem było porównanie wyników leczenia ERL oraz GEF. W publikacji nie określono podejścia do testowanej hipotezy badawczej. Wyniki zaprezentowano łącznie dla wszystkich typów histologicznych NDRP, w podziale na chorych z i bez potwierdzonej mutacji w genie EGFR. W badaniu randomizacja została przeprowadzona przez niezależną zewnętrzną jednostkę, nie zaangażowaną w przebieg badania, w stosunku 1:1 (po 48 pacjentów), ze stratyfikacją przeprowadzoną ze względu na mutację genu EGFR lub występowanie dwóch z trzech czynników związanych z wyższym prawdopodobieństwem jej wystąpienia (płeć kobieta, podtyp histologiczny nowotworu – gruczolakorak oraz niepalenie tytoniu w przeszłości). Nie przedstawiono dokładnego opisu metody randomizacji, dlatego nie jest możliwe przeprowadzenie przez Agencję jej oceny. W trakcie badania Kim 2012 nie utracono żadnego pacjenta. Ze względu na brak zaślepienia wnioskodawca ocenił omawiane badanie na 3/5 punktów w skali Jadad. Zgodnie z opinią Analityków badanie Kim 2012 mogłoby zostać ocenione niżej, ze względu na brak dokładnego opisu metody randomizacji.

Do analizy klinicznej włączono także badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne Castro 2013 dotyczące oceny skuteczności erlotynibu u chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku w Portugalii. Do badania włączono 49 pacjentów z potwierdzoną mutacją genu EGFR, przy czym liczba osób leczonych w II lub III linii erlotynibem wyniosła 20. Wnioskodawca ocenił publikację Castro 2013 za pomocą kwestionariusza NOS, w którym dobór próby dla badania Castro 2013 oceniono na 3 gwiazdki (na 4 możliwe), a punkty końcowe na 2 gwiazdki (na 3 możliwe). Jednocześnie nie określono przyczyn odjęcia poszczególnych punktów. Ocena w skali NICE wyniosła zaś 5/8 punktów.

Przedstawiono także wyniki retrospektywnego, obserwacyjnego badania Shao 2013. Dane do badania uzyskano z rejestrów: Taiwan Cancer Registry oraz Taiwan's National Health Insurance (Tajwan). Analizowano w nim wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii. Badanie Shao 2013 zostało ocenione przez wnioskodawcę w skali NOS na 4 gwiazdki za dobór próby, 1 gwiazdkę za porównywalność oraz 3 gwiazdki za punkty końcowe. Ze względu na duże niezgodności z kryteriami włączenia (brak pacjentów z NDRP o podtypie wielokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, brak informacji o obecności lub braku mutacji EGFR, brak danych na temat dawek stosowanych interwencji) Analitycy Agencji postanowili odstąpić od przedstawienia w AWA wyników badania Shao 2013.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- „nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie erlotynibu z gefitynibem w populacji zdefiniowanej w niniejszym raporcie, tj. chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, o podtypie histologicznym wielokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS). W związku z tym przeprowadzono analizę niezależnie od podtypu histologicznego. Należy mieć jednak na uwadze, że we włączonych badaniach podtypy histologiczne inne niż gruczolakorak i rak płaskonabłonkowy stanowią 2-4% (badanie Kim 2012), 8,5-14,6% (badanie Shao 2013), natomiast w badaniu Castro 2013 podano jedynie informacje o odsetku chorych o podtypie innym niż gruczolakorak (30% przypadków). (...);
- w dalszej części analizy porównano wyniki dla chorych bez względu na występowanie mutacji genu EGFR;

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

- w badaniach Kim 2012 oraz Shao 2013 uczestniczyli chorzy rasy azjatyckiej, co stwierdzono na podstawie umiejscowienia ośrodków badawczych w których przeprowadzono badania (Korea Południowa oraz Tajwan), co jest czynnikiem pozytywnie wpływającym na skuteczność erlotynibu i gefitynibu (...);
- badanie Kim 2012 jest badaniem niezaślepionym;
- badanie Kim 2012 nie zostało zaprojektowane w celu porównania między grupami (ang. non-comparative study) i mimo tego, że wykonano w nim analizę porównawczą post-hoc (ang. exploratory analysis), brak istotności statystycznej dla niektórych punktów końcowych może wynikać z tego faktu;
- w badaniu Castro 2012 oraz Shao 2013 nie określono jednoznacznie czasu trwania okresu obserwacji chorych (są to badania obserwacyjne i podano w nich jedynie okres zbierania danych);
- w badaniu Shao 2013 wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup, co może mieć wpływ na wyniki;
- w badaniu Shao 2013 brali udział chorzy ze stadium zaawansowania choroby I-IIIa, którzy w grupie erlotynibu stanowili 18%, natomiast w grupie gefitynibu 12%; w badaniu podano jednak również wyniki dla podgrupy chorych ze stadium IIIB-IV;
- w badaniu Shao 2013 oraz badaniu Castro 2013 nie odnaleziono informacji dotyczącej stanu sprawności chorych w skali ECOG. Natomiast w badaniu Kim 2012 chorzy ze stanem sprawności równym 2 stanowili 14,6% (obecny program lekowy w Polsce dopuszcza włączenie chorych w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG);
- w badaniu Castro 2013 nie odnaleziono informacji o rodzaju stosowanej uprzednio chemioterapii, natomiast w badaniu Kim 2012 u 6,2% chorych z grupy kontrolnej nie zastosowano wcześniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (obecny program lekowy w Polsce dopuszcza włączenie chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny);
- w badaniu Kim 2012 nie wykluczano chorych z leczonymi uprzednio oraz ustabilizowanymi klinicznie przerzutami do mózgu;
- w badaniu Shao 2013 nie odnaleziono informacji dotyczącej dawek oraz sposobu podania stosowanych interwencji, jednak uznano, że oba leki podawano zgodnie z rejestracją tych leków.”

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Rasa pacjentów

Podobnie jak w I linii leczenia część badań była przeprowadzona wśród populacji azjatyckiej (Kim 2012, Shao 2013). Jak zostało omówione rasa żółta może stanowić czynnik predykcyjny uzyskiwania korzystniejszych wyników leczenia w stosunku do efektów leczenia pacjentów rasy kaukaskiej, dlatego uogólnianie wyników na populację polską wiąże się z dużym ograniczeniem.

Odsetek NDRP o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak

Odsetek pacjentów z podtypem histologicznym zgodnym z założeniem wniosku był bardzo niski. W związku z tym wyniki wymienionych badań w niewielkim stopniu odnoszą się do zdefiniowanej populacji docelowej.

Ocena jakości badań

Ocenię jakości badania w skali NICE poddano jedynie publikację Castro 2013. Dodatkowo w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia odjęcia poszczególnych gwiazdek w skali NOS.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

I linia leczenia

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy badania prezentowali wyniki dla zmiennych ciągłych w formie średniej różnicy (MD), natomiast dla zmiennych dychotomicznych – w formie ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyk (RD). W wyniku braku randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących erlotynib z gefitynibem, porównanie obu interwencji wykonano metodą pośrednią (wykorzystując metodę Buchera) przez wspólny komparator jakim była chemioterapia.

Ze względu na fakt przeprowadzenia badania EURTAC wśród populacji rasy kaukaskiej, a badań OPTIMAL i NEJ002 wśród populacji azjatyckiej, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównania

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

pośredniego wyników pochodzących z badań OPTIMAL i NEJ002. Także ze względu na odmienne populacje nie przeprowadzono syntezy wyników dla badań OPTIMAL i EURTAC.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- w przypadku kilku punktów końcowych różnica pomiędzy grupami kontrolnymi badań OPTIMAL i NEJ002 jest istotna statystycznie. Mimo tego wykonano porównania pośrednie dla tych punktów końcowych, ale mogą być one obciążone błędem, zatem ich interpretacja powinna być bardzo ostrożna;

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Brak

Dalsze linie leczenia

Wyniki włączonych do analizy badań, dotyczące dalszych linii leczenia erlotynibem także zostały zaprezentowane przez wnioskodawcę w formie tabelarycznej oraz opisowej. Na podstawie badania Kim 2012 wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w formie ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyk (RD). W jednoramiennym badaniu Castro 2013, wyniki podano w postaci liczby i odsetka pacjentów lub w postaci mediany.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

Nie wskazano

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Ze względu na bardzo duże różnice w metodyce badań włączonych do AKL nie było możliwe przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności dla I linii leczenia

ERL vs GEF (OPTIMAL i NEJ002)

Ze względu na brak badań oceniających skuteczność erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, zostało przedstawione porównanie dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Ocenę skuteczności erlotynibu względem gefitynibu wykonano w oparciu o wyniki pośredniego porównania badań OPTIMAL i NEJ002.

W badaniu OPTIMAL porównywano działanie ERL vs CHT. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 57 lat w grupie badanej oraz 59 lat w grupie kontrolnej. Większość stanowiły kobiety, kolejno 59% oraz 60%. 87% NDRP stanowiły gruczolakoraki, tylko 8 pacjentów miało nowotwór o podtypie wielokomórkowym. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-1 w skali ECOG wyniósł 91% wśród przyjmujących ERL oraz 96% w grupie CHT. NDRP w stopniu IV stanowił kolejno 87% oraz 93%. Badanie przeprowadzono wśród populacji azjatyckiej.

W badaniu NEJ002 porównywano skuteczność GEF vs CHT. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 63,9 lat w grupie badanej oraz 62,6 lat w grupie kontrolnej. Większość stanowiły kobiety, kolejno 63,2% oraz 64,0%. 90,4% w grupie GEF i 96,5% w grupie CHT NDRP stanowiły gruczolakoraki, tylko 5 pacjentów miało nowotwór o podtypie wielokomórkowym (2,6% w grupie GEF i 1,8% w grupie CHT). Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-1 w skali ECOG wyniósł 99,1% wśród przyjmujących GEF oraz 98,2% w grupie CHT. NDRP w stopniu IV stanowił kolejno 77,2% oraz 73,7%. Badanie przeprowadzono wśród populacji azjatyckiej.

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)

Do oceny PFS zostały przeprowadzone dwa porównania, różne ze względu na przyjęte okresy obserwacji. Zarówno w porównaniu wyników dla 15,6 m-cy stosowania ERL i 17,0 m-cy stosowania GEF oraz kolejno dla 19,8 i 23,5 m-cy wykazano, że ERL istotnie statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby względem GEF, niezależnie od tego, dane z których okresów obserwacji zostały uwzględnione. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Tabela 16. Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) – porównanie pośrednie ERL vs GEF

| Badanie | Okres obserwacji [m-ce] | ERL/GEF | | CHT | | HR (95% CI) | ERL vs GEF HR (95% CI) |
|--|-------------------------|----------------|-----|----------------|-----|-------------------|------------------------|
| | | mediana [m-ce] | N | mediana [m-ce] | N | | |
| Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) | | | | | | | |
| OPTIMAL | 15,6 | 13,1 | 82 | 4,6 | 72 | 0,16 (0,10; 0,26) | 0,53 (0,30; 0,94) |
| NEJ002 | 17,0 | 10,8 | 114 | 5,4 | 114 | 0,30 (0,22; 0,41) | |
| OPTIMAL | 19,8 | 13,7 | 82 | 4,6 | 72 | 0,16 (0,11; 0,26) | 0,50 (0,30; 0,85) |
| NEJ002 | 23,5 | 10,8 | 114 | 5,4 | 114 | 0,32 (0,24; 0,44) | |

Odpowiedź na leczenie

Pośrednie porównanie wyników ERL oraz GEF nie wykazało istotnie statystycznie różnic w uzyskaniu obiektywnej, całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie – porównanie pośrednie ERL vs GEF

| Badanie | Okres obserwacji [m-ce] | ERL/GEF | | CHT | | OR (95% CI) | ERL vs GEF OR (95% CI) |
|---|-------------------------|-----------|-----|-----------|-----|---------------------|------------------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) | | | | | | | |
| OPTIMAL | 15,6 | 68 (82,9) | 82 | 26 (36,1) | 72 | 8,59 (4,06; 18,19) | 1,36 (0,53; 3,50) |
| NEJ002 | 17,0 | 84 (73,7) | 114 | 35 (30,7) | 114 | 6,32 (3,55; 11,25) | |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | | | | | | | |
| OPTIMAL | 15,6 | 2 (2,4) | 82 | 0 (0,0) | 72 | 6,62 (0,41; 107,47) | 0,86 (0,03; 23,38) |
| NEJ002 | 17,0 | 5 (4,4) | 114 | 0 (0,0) | 114 | 7,66 (1,31; 44,91) | |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | | | | | | | |
| OPTIMAL | 15,6 | 66 (80,5) | 82 | 26 (36,1) | 72 | 7,30 (3,53; 15,11) | 1,43 (0,57; 3,60) |
| NEJ002 | 17,0 | 79 (69,3) | 114 | 35 (30,7) | 114 | 5,09 (2,90; 8,94) | |

Porównanie ERL vs CHT (OPTIMAL i EURTAC)

W AKL wnioskodawcy, w oparciu o wyniki dwóch badań klinicznych: EURTAC i OPTIMAL dodatkowo opisano skuteczność kliniczną erlotynibu w porównaniu z chemioterapią, w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR.

W badaniu EURTAC porównywano skuteczność ERL względem CHT. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 64 lata. Większość stanowiły kobiety, 67% w grupie badanej oraz 78% w grupie kontrolnej. Gruczolakoraki zostały zdiagnozowane u 95% pacjentów z grupy ERL oraz 90% z grupy CHT. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-1 w skali ECOG wyniósł w obu grupach 86%. NDRP w stopniu IV stanowił 91% w grupie ERL oraz 94% w grupie CHT. Badanie przeprowadzono wśród populacji kaukaskiej.

Wyniki badania OPTIMAL zostały przedstawione w pośrednim porównaniu z wynikami badania NEJ002, w związku z tym poniżej zostały opisane tylko wyniki badania EURTAC.

Czas przeżycia całkowitego (OS) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS)

Przy ocenie czasu przeżycia całkowitego, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą erlotynibu a grupą chemioterapii. Czas przeżycia wolny od progresji choroby był znamienne dłuższy w grupie z erlotynibem w porównaniu z chemioterapią wśród pacjentów rasy kaukaskiej. Wyniki dla subpopulacji pacjentów z NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak wskazują na istotnie statystycznie dłuższy PFS w grupie przyjmującej ERL.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - erlotynib (ERL) vs chemioterapia (CHT)

| Badanie | ERL | | CHT | | HR (95% CI) |
|---|----------------|----|----------------|----|-------------------|
| | mediana [m-ce] | N | mediana [m-ce] | N | |
| Czas przeżycia całkowitego (OS) | | | | | |
| EURTAC | 19,3 | 86 | 19,5 | 86 | 1,04 (0,65; 1,68) |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) | | | | | |
| EURTAC | 9,7 | 86 | 5,2 | 87 | 0,37 (0,25; 0,54) |
| PFS w podgrupie pacjentów z nie-gruczolakorakiem | | | | | |
| EURTAC | bd | 4 | bd | 9 | 0,27 (0,05; 1,44) |

Odpowiedź na leczenie

Szansa wystąpienia rocznego oraz 2-letniego przeżycia bez progresji choroby była w grupie erlotynibu większa od szansy w grupie chemioterapii, zaś wyniki były istotne statystycznie.

Pomiędzy erlotynibem a chemioterapią nie odnotowano znamienych różnic pod kątem częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Natomiast znamienne częściej w grupie erlotynibu w porównaniu z chemioterapią obserwowano częściową odpowiedź na leczenie oraz stabilizację choroby. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – erlotynib (ERL) vs chemioterapia (CHT)

| Punkt końcowy | Badanie | ERL n/86 (%) | CHT n/87 (%) | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|---------------------|---------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 1-roczny PFS | EURTAC | 35 (41) | 9 (10) | 5,95 (2,64; 13,41) | 3,93 (2,01; 7,68) |
| 2-letnie PFS | EURTAC | 10 (12) | 0 (0) | 8,35 (2,34; 29,85) | 21,24 (1,26; 356,90) |
| CR | EURTAC | 2 (2) | 0 (0) | 7,56 (0,47; 121,92) | 5,06 (0,25; 103,83) |
| PR | EURTAC | 48 (56) | 13 (15) | 7,19 (3,48; 14,88) | 3,74 (2,19; 6,38) |
| SD | EURTAC | 18 (21) | 44 (51) | 0,26 (0,13; 0,50) | 0,41 (0,26; 0,66) |
| PD | EURTAC | 6 (7) | 11 (13) | 0,52 (0,18; 1,47) | 0,55 (0,21; 1,43) |

ERL vs GEF (Lim 2014)

Do AKL wnioskodawcy włączono także retrospektywne badanie Lim 2014, w którym oceniano skuteczność praktyczną ERL względem GEF. Przedstawione zostały wyniki dla podgrupy 63 pacjentów, leczonych lekami z grupy EGFR-TKI w I linii. Mediana wieku wszystkich pacjentów włączonych do badania wynosiła 58 lat, 56% stanowiły kobiety, 90,9% pacjentów było w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG, odsetek NDRP inny niż gruczolakorak wynosił 3,3% w grupie ERL oraz 1,7% w grupie GEF. Badanie przeprowadzono wśród populacji azjatyckiej.

Czas przeżycia całkowitego (OS) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS)

W badaniu Lim 2014 oceniono czas przeżycia całkowitego (OS), który został osiągnięty tylko w grupie GEF i wyniósł 24,5 miesiąca. Różnica w czasie przeżycia wolnym od progresji choroby (PFS) nie była istotna statystycznie i wynosiła 14,5 miesiąca w grupie ERL i 11,7 miesiąca GEF.

Tabela 20. Wyniki oceny skuteczności – porównanie ERL vs GEF [m-ce]

| Badanie | Punkt końcowy | ERL | | GEF | | p |
|----------|---------------|----------------|----|----------------|----|-------|
| | | mediana [m-ce] | N | mediana [m-ce] | N | |
| Lim 2014 | OS | nd | 20 | 24,5 | 43 | nd |
| | PFS | 14,5 | 20 | 11,7 | 43 | 0,507 |

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Lim 2014 90,0% z grupy ERL oraz 76,6% z grupy GEF pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie (OR) – porównanie ERL vs GEF

| Badanie | Punkt końcowy | ERL | | GEF | | OR (CI 95%) | RR (CI 95%) |
|----------|---------------|-----------|----|-----------|----|-------------------|--------------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Lim 2014 | OR | 18 (90,0) | 20 | 33 (76,6) | 43 | 2,73 (0,54;13,82) | 2,73 (0,54; 13,82) |

3.3.3. Wyniki analizy skuteczności dla dalszych linii leczenia

ERL vs GEF (Kim 2012)

Do AKL oceniającej skuteczność erlotynibu w porównaniu do gefitynibu u pacjentów z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii włączono badanie Kim 2012. Było to randomizowane badanie II fazy prowadzone w grupach równoległych. Do badania Kim 2012 włączono łącznie 96 pacjentów. Mediana wieku wyniosła 59 lat. Większość stanowiły kobiety, po 85,4% w obu grupach. Odsetek pacjentów w stanie sprawności 1 w skali ECOG wynosił 85,4%. NDRP typu gruczolakorak stanowił 89,6% w grupie ERL oraz 91,7% w grupie GEF. IV stopień ciężkości odnotowano u kolejno u 70,8% oraz 72,9%, natomiast stopień IIIB u 10,4% i 14,6%. U prawie wszystkich pacjentów (96,9%) jako pierwsze leczenie zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny. Tylko 17 z 96 osób miało potwierdzoną mutację w genie EGFR. Badanie było przeprowadzone w Korei Południowej.

Odpowiedź na leczenie

Pacjenci z potwierdzoną mutacją genu EGFR stanowili 34,6% (8 osób z grupy ERL, 9 z grupy GEF). Wśród nich u większości odnotowano odpowiedź na leczenie. Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji z potwierdzoną mutacją genu EGFR

| Badanie | Punkt końcowy | ERL | | GEF | | OR (95% CI) | RR (CI 95%) |
|----------|---------------|----------|---|----------|---|-------------------|-------------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Kim 2012 | ORR* | 5 (62,5) | 8 | 6 (66,7) | 9 | 0,83 (0,11; 6,11) | 0,94 (0,46; 1,90) |

* zgodnie z treścią publikacji odpowiedź na leczenie uzyskano u 13/17 pacjentów.

W całej populacji badania Kim 2014 całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie (CR+PR) uzyskało prawie 40% osób z grupy ERL oraz 48% osób z grupy GEF, natomiast progresję choroby odnotowano u kolejno 31% i 25%. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) została odnotowana przez prawie 40% pacjentów przyjmujących ERL oraz 48% przyjmujących GEF. Szczegółowe wyniki odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR) przedstawiono w poniższej tabeli. Dla żadnego parametru nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między grupami.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie w całej populacji

| Badanie | Punkt końcowy | ERL | | GEF | | OR (95% CI) | RR (CI 95%) |
|----------|---------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|--------------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Kim 2012 | CR | 1 (2,1) | 48 | 1 (2,1) | 48 | 1,00 (0,06; 16,46) | 1,00 (0,06; 15,53) |
| | PR | 18 (37,5) | | 22 (45,8) | | 0,71 (0,31; 1,60) | 0,82 (0,51; 1,32) |
| | SD | 13 (27,1) | | 12 (25,0) | | 1,11 (0,45; 2,77) | 1,08 (0,55; 2,13) |
| | PD | 15 (31,3) | | 12 (25,0) | | 1,36 (0,56; 3,33) | 1,25 (0,66; 2,38) |
| | ORR | 19 (39,6) | | 23 (47,9) | | 0,71 (0,32; 1,60) | 0,83 (0,52; 1,31) |
| | DCR | 32 (66,7) | | 35 (72,9) | | 0,74 (0,31; 1,78) | 0,91 (0,70; 1,19) |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Czas wolny od progresji choroby (PFS)

Zgodnie z wynikami badania Kim 2012 dla wszystkich pacjentów z, niezależnie od występowania mutacji EGFR i niezależnie od podtypu histologicznego, uzyskany czas wolny od progresji choroby (PFS) wyniósł 3,1 miesiąca w grupie ERL oraz 4,9 w grupie GEF. Zgodnie z podaną w publikacji wartością p równą 0,336, różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu Kim 2012 w obu grupach nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego (OS).

Tabela 24. Czas wolny od progresji (PFS) w całej populacji – badanie Kim 2012

| Badanie | Punkt końcowy | ERL | | GEF | | p-wartość |
|----------|---------------|----------------|----|----------------|----|-----------|
| | | mediana [m-ce] | N | mediana [m-ce] | N | |
| Kim 2012 | PFS | 3,1 | 48 | 4,9 | 48 | 0,336 |

Jakość życia

Pacjenci włączeni do badania Kim 2012 zostali poddani ocenie jakości życia za pomocą kwestionariusza QLQ. Pomiaru dokonywano przez okres dwóch lat. Wyniki w ocenianych podskalach były porównywalne między grupami przez cały okres trwania badania z wyjątkiem oceny dotyczącej neuropatii obwodowej, w której wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami (p-wartość: 0,0349) na korzyść erlotynibu.

Badanie jednoramienne (Castro 2013)

W populacji włączonej do badania Castro 2013 liczba osób z potwierdzoną mutacją genu EGFR i przyjmujących w II lub III linii leczenia erlotynib wyniosła 20. Wśród nich, 55% stanowili mężczyźni, 60% pacjentów nigdy nie paliło, 70% przypadków stanowił gruczolakorak. Osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 47 miesięcy, mediana czasu przeżycia po zakończeniu leczenia erlotynibem wyniosła 14 miesięcy.

Tabela 25. Czas przeżycia całkowitego (OS)

| Badanie | Punkt końcowy | mediana [m-ce] | N |
|-------------|----------------|----------------|----|
| Castro 2013 | OS | 47 | 20 |
| | OS po leczeniu | 14 | |

Kontrolę choroby w badaniu Castro 2013 wykazano u 65,0% chorych, w tym u 15,0% wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, a u 50,0% chorych raportowano chorobę stabilną. U 35,0% chorych odnotowano progresję choroby.

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie – badanie Castro 2013

| Badanie | Punkt końcowy | n (%) | N |
|-------------|---------------|-----------|----|
| Castro 2013 | PR + SD | 13 (65,0) | 20 |
| | PR | 3 (15,0) | |
| | SD | 10 (50,0) | |
| | PD | 7 (35,0) | |

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla I linii leczenia

ERL vs GEF (OPTIMAL i NEJ002)

W AKL została przedstawiona analiza profilu bezpieczeństwa. Ze względu na brak badań oceniających skuteczność erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, przeprowadzono porównanie dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Ocenę bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu wykonano w oparciu o wyniki porównania pośredniego badań OPTIMAL i NEJ002. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 92,8% pacjentów przyjmujących ERL oraz u 94,7% z grupy GEF. Nie odnotowano różnic istotnie statystycznie między grupami ERL/GEF vs CHT oraz między

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

ERL i GEF w porównaniu pośrednim. Liczba zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. była istotnie statystycznie niższa w grupach ERL/GEF, niż w grupach CHT. Porównanie pośrednie wykazało brak znamienych różnic między ERL a GEF dla częstości występowania ZN w stopniu 3. i 4. Dodatkowo w badaniu OPTIMAL odnotowano 2 przypadki ciężkich ZN związanych z leczeniem w grupie ERL, a u 87% pacjentów przyjmujących ERL wystąpiły ZN związane z leczeniem.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane ogółem – porównanie pośrednie ERL vs GEF

| Badanie | ERL/GEF | | CHT | | OR (95% CI) | ERL vs GEF OR (95% CI) |
|-----------------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|---------------------------|
| | n (%) | N | n (%) | N | | |
| ZN ogółem | | | | | | |
| ERL vs CHT | 77 (92,8) | 83 | 69 (95,8) | 72 | 0,56 (0,13; 2,32) | 1,14 (0,15; 8,58) |
| GEF vs CHT | 108 (94,7) | 114 | 110 (97,3) | 113 | 0,49 (0,12; 2,01) | |
| ZN w 3. i 4. stopniu | | | | | | |
| ERL vs CHT | 14 (16,9) | 83 | 47 (65,3) | 72 | 0,11 (0,05; 0,23) | 0,39 (0,15; 1,01) |
| GEF vs CHT | 47 (41,2) | 114 | 81 (71,7) | 113 | 0,28 (0,16; 0,48) | |
| ZN zw. z leczeniem | | | | | | |
| ERL vs CHT | 72 (87,0) | 83 | 68 (94,0) | 72 | 0,39 (0,12; 1,27) | - |
| GEF vs CHT | bd | 114 | bd | 113 | - | |
| Ciężkie ZN ogółem | | | | | | |
| ERL vs CHT | 10 (12,0) | 83 | 10 (14,0) | 72 | 0,85 (0,33; 2,17) | - |
| GEF vs CHT | bd | 114 | bd | 113 | - | |
| Ciężkie ZN zw. z leczeniem | | | | | | |
| ERL vs CHT | 2 (2,0) | 83 | 10 (14,0) | 72 | 0,15 (0,03; 0,72) | - |
| GEF vs CHT | bd | 114 | bd | 113 | - | |

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych w badaniu OPTIMAL, u pacjentów przyjmujących ERL najczęściej obserwowano występowanie wysypki, infekcji, biegunki oraz zapalenia jamy ustnej, natomiast w badaniu NEJ002 wśród osób przyjmujących GEF najczęściej odnotowywano niedokrwistość, biegunki oraz wysypki. W wyniku przeprowadzenia porównania pośredniego, istotne statystycznie różnice między ERL i GEF odnotowano dla neutropenii w stopniu 3. i 4., trombocytopenii ogółem, niedokrwistości ogółem, wymiotów ogółem (wszystkie na korzyść ERL).

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane szczegółowe – porównanie pośrednie ERL vs GEF

| ZN | Stopień nasilenia | ERL vs CHT OR (95% CI) | GEF vs CHT OR (95% CI) | ERL vs GEF OR (95% CI) |
|-----------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Infekcje | ogółem | 1,88 (0,72; 4,96) | 0,48 (0,12; 1,98) | 3,92 (0,71; 21,48) |
| | 3. i 4. | 6,47 (0,13; 329,41) | 0,49 (0,09; 2,71) | 13,20 (0,18; 946,83) |
| Neutropenia | ogółem | 0,03 (0,01; 0,08) | 0,02 (0,01; 0,05) | 1,50 (0,40; 5,59) |
| | 3. i 4. | 0,07 (0,03; 0,16) | 0,005 (0,0006; 0,03) | 14,00 (1,67; 117,52) |
| Trombocytopenia | ogółem | 0,02 (0,01; 0,07) | 0,19 (0,08; 0,44) | 0,11 (0,03; 0,38) |
| | 3. i 4. | 0,07 (0,03; 0,16) | 0,13 (0,02; 0,94) | 0,54 (0,07; 4,39) |
| Niedokrwistość | ogółem | 0,02 (0,01; 0,06) | 0,12 (0,07; 0,23) | 0,17 (0,06; 0,49) |
| | 3. i 4. | 0,10 (0,03; 0,40) | 0,13 (0,03; 0,65) | 0,77 (0,10; 5,74) |
| Biegunka | ogółem | 5,76 (1,87; 17,71) | 7,87 (3,34; 18,56) | 0,73 (0,18; 3,01) |
| | 3. i 4. | 6,47 (0,13; 329,41) | 7,32 (0,15; 369,15) | 0,88 (0,003; 223,23) |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

| ZN | Stopień nasilenia | ERL vs CHT OR (95% CI) | GEF vs CHT OR (95% CI) | ERL vs GEF OR (95% CI) |
|-----------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Zapalenie jamy ustnej | ogółem | 10,85 (1,36; 86,24) | 2,91 (0,90; 9,43) | 3,73 (0,34; 40,46) |
| | 3. i 4. | 6,47 (0,13; 329,41) | - | - |
| Wymioty | ogółem | 0,01 (0,002; 0,11) | 0,35 (0,14; 0,86) | 0,03 (0,003; 0,26) |
| | 3. i 4. | 0,12 (0,002; 5,91) | 0,99 (0,06; 16,04) | 0,12 (0,001; 15,89) |
| Zaparcia | ogółem | 0,10 (0,03; 0,34) | 0,28 (0,12; 0,65) | 0,36; (0,08; 1,57) |
| | 3. i 4. | - | 0,13 (0,003; 6,76) | - |
| Wysypka | ogółem | 11,49 (5,37; 24,57) | 8,64 (4,74; 15,67) | 1,33 (0,51; 3,50) |
| | 3. i 4. | 6,55 (0,40; 106,44) | 2,04 (0,50; 8,35) | 3,21 (0,14; 73,20) |
| Zmęczenie | ogółem | 0,16 (0,05; 0,51) | 0,31 (0,15; 0,64) | 0,52 (0,13; 2,03) |
| | 3. i 4. | 0,12 (0,002; 5,91) | 3,03 (0,31; 29,55) | 0,04 (0,0004; 3,94) |

ERL vs CHT (EURTAC i OPTIMAL)

W badaniach EURTAC oraz OPTIMAL przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia ERL oraz CHT. Wyniki badania OPTIMAL zostały przedstawione w pośrednim porównaniu z wynikami badania NEJ002, w związku z tym poniżej zostały opisane tylko wyniki badania EURTAC.

U prawie wszystkich pacjentów z badania EURTAC odnotowano występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Znaczną większość stanowiły ZN związane z zastosowanym leczeniem. Istotnie statystycznie różnice między grupą ERL i CHT, na korzyść wnioskowanej terapii, odnotowano dla ZN w stopniu nasilenia 3. i 4.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane ogółem – porównanie ERL vs CHT

| Punkt końcowy | ERL n/84 (%) | CHT n/82 (%) | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| ZN | 82 (98) | 81 (99) | 0,51 (0,05; 5,69) | 0,99 (0,95; 1,03) |
| ZN zw. z leczeniem | 78 (93) | 78 (95) | 0,67 (0,018; 2,45) | 0,98 (0,90; 1,05) |
| ZN w stopniu 3. i 4. | 38 (45) | 55 (67) | 0,41 (0,22; 0,76) | 0,67 (0,51; 0,89) |
| Ciężkie ZN | 27 (32) | 25 (30) | 1,08 (0,56; 2,08) | 1,05 (0,67; 1,66) |
| Zgon zw. z leczeniem | 1 (1) | 2 (2) | 0,48 (0,04; 5,42) | 0,49 (0,05; 5,28) |

Wśród pacjentów stosujących CHT istotnie częściej występowało zmęczenie w stopniu nasilenia 3. i 4. oraz anemia w stopniu 1. i 2. Wystąpienie wysypki w stopniu 3. i 4. odnotowano jedynie w grupie ERL u 13% pacjentów, natomiast neutropenia wystąpiła tylko wśród stosujących CHT (u ok. 20%). Między pozostałymi ZN nie było znamienych różnic między grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane szczegółowe – porównanie ERL vs CHT

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ERL n/84 (%) | CHT n/82 (%) | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|---------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zmęczenie | 1. i 2. | 43 (51) | 43 (52) | 0,95 (0,52; 1,75) | 0,98 (0,73; 1,31) |
| | 3. i 4. | 5 (6) | 16 (20) | 0,26 (0,09; 0,75) | 0,31 (0,12; 0,79) |
| Wysypka | 1. i 2. | 56 (67) | 4 (5) | 39,0 (12,95; 117,45) | 13,67 (5,19; 35,97) |
| | 3. i 4. | 11 (13) | 0 | 8,20 (2,42; 27,75) | 22,46 (1,35; 374,99) |
| Biegunka | 1. i 2. | 44 (52) | 15 (18) | 4,91 (2,43; 9,94) | 2,86 (1,74; 4,72) |
| | 3. i 4. | 4 (5) | 0 | 7,48 (1,04; 54,11) | 8,79 (0,48; 160,69) |
| Brak apetytu | 1. i 2. | 26 (31) | 26 (32) | 0,97 (0,50; 1,86) | 0,98 (0,62; 1,53) |
| | 3. i 4. | 0 | 2 (2) | 0,13 (0,01; 2,10) | 0,20 (0,01; 4,01) |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

| Punkt końcowy | Stopień nasilenia | ERL n/84 (%) | CHT n/82 (%) | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|-------------------------|-------------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
| Anemia | 1. i 2. | 9 (11) | 37 (45) | 0,15 (0,06; 0,33) | 0,24 (0,12; 0,46) |
| | 3. i 4. | 1 (1) | 3 (4) | 0,32 (0,03; 3,11) | 0,33 (0,03; 3,06) |
| Neutropenia | 1. i 2. | 0 | 15 (18) | 0,11 (0,04; 0,32) | 0,03 (0,00; 0,52) |
| | 3. i 4. | 0 | 18 (22) | 0,10 (0,04; 0,28) | 0,03 (0,00; 0,43) |
| Łysienie | 1. i 2. | 12 (14) | 13 (16) | 0,88 (0,38; 2,07) | 0,90 (0,44; 1,86) |
| | 3. i 4. | 0 | 2 (2) | 0,13 (0,01; 2,10) | 0,20 (0,01; 4,01) |
| Neuropatia | 1. i 2. | 7 (8) | 11 (13) | 0,59 (0,22; 1,60) | 0,62 (0,25; 1,52) |
| | 3. i 4. | 1 (1) | 1 (1) | 0,98 (0,06; 15,87) | 0,98 (0,06; 15,35) |
| Bóle stawów | 1. i 2. | 8 (10) | 4 (5) | 2,05 (0,59; 7,10) | 1,95 (0,61; 6,23) |
| | 3. i 4. | 1 (1) | 1 (1) | 0,98 (0,06; 15,87) | 0,98 (0,06; 15,35) |
| Trombocytopenia | 1. i 2. | 1 (1) | 1 (1) | 0,98 (0,06; 15,87) | 0,98 (0,06; 15,35) |
| | 3. i 4. | 0 | 12 (14) | 0,11 (0,04; 0,37) | 0,04 (0,00; 0,65) |
| Wzrost aminotransferazy | 1. i 2. | 3 (4) | 5 (6) | 0,57 (0,13; 2,47) | 0,59 (0,14; 2,37) |
| | 3. i 4. | 2 (2) | 0 | 7,30 (0,45; 117,76) | 4,88 (0,24; 100,17) |

ERL vs GEF (Lim 2014)

W badaniu obserwacyjnym Lim 2014 nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa dla podgrupy chorych przyjmujących leki z grupy EGFR-TKI w I linii. Podano tylko, że wśród wszystkich chorych nie odnotowano żadnego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc ani zgonu z powodu toksyczności leczenia.

3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla dalszych linii leczenia**ERL vs GEF (Kim 2012)**

W badaniu Kim 2012 przeprowadzono analizę profilu bezpieczeństwa stosowania erlotynibu i gefitynibu dla wszystkich pacjentów włączonych do próby. Zgodnie z publikacją odnotowano 3 zgony, których powodem było zapalenie płuc (1 grupie ERL i 2 w grupie GEF). Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowano przypadków wysypki, 72,9% w grupie ERL oraz 62,5% w grupie GEF, biegunki, kolejno 35,4% vs 33,3%. Większość odnotowanych ZN wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla ZN odnotowanych w badaniu Kim 2012.

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa – badanie Kim 2012

| ZN | ERL n/48 (%) | GEF n/48 (%) | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------------|----------------------|
| Zgony | 1 (2,1) | 2 (4,2) | 0,49 (0,04; 5,58) | 0,50 (0,05; 5,33) |
| Wysypka | 35 (72,9) | 30 (62,5) | 1,62 (0,68; 3,83) | 1,17 (0,88; 1,54) |
| Suchość skóry | 10 (20,9) | 8 (16,7) | 1,32 (0,47; 3,69) | 1,25 (0,54; 2,89) |
| Zanokcica | 4 (8,3) | 5 (10,4) | 0,78 (0,20; 3,11) | 0,80 (0,23; 2,80) |
| Biegunka | 17 (35,4) | 16 (33,3) | 1,10 (0,47; 2,55) | 1,06 (0,61; 1,85) |
| Zapalenie błony śluzowej | 5 (10,4) | 3 (6,3) | 1,74 (0,39; 7,75) | 1,67 (0,42; 6,59) |
| Zmęczenie | 8 (16,7) | 0 (0,0) | 8,66 (2,05; 36,56) | 17,00 (1,01; 286,51) |
| Jadłowstręt | 5 (10,4) | 7 (14,6) | 0,68 (0,20; 2,32) | 0,71 (0,24; 2,09) |
| Nudności | 2 (4,2) | 3 (6,3) | 0,65 (0,10; 4,09) | 0,67 (0,12; 3,81) |
| Wymioty | 0 (0,0) | 1 (2,1) | 0,14 (0,003; 6,82) | 0,33 (0,01; 7,98) |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

| ZN | ERL n/48 (%) | GEF n/48 (%) | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|---------------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| Łysienie | 1 (2,1) | 3 (6,3) | 0,32 (0,03; 3,18) | 0,33 (0,04; 3,09) |
| Neuropatia obwodowa | 3 (6,3) | 4 (8,4) | 0,73 (0,16; 3,47) | 0,75 (0,18; 3,17) |
| Infekcje | 1 (2,1) | 1 (2,1) | 1,00 (0,06; 16,46) | 1,00 (0,06; 15,53) |

3.3.6. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

ChPL Tarceva

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Tarceva przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z możliwym występowaniem działań niepożądanych tj.:

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów otrzymujących produkt Tarceva z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), raka trzustki lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc lub stanach o podobnym obrazie chorobowym, w tym również przypadkach śmiertelnych.

Biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitów i zaburzenia czynności nerek

Biegunka (w tym bardzo rzadkie przypadki zakończone zgonem) występowała u około 50% pacjentów przyjmujących produkt Tarceva. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki.

Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Rzadko donoszono o przypadkach niewydolności wątroby (w tym z przypadkami zgonów) występujących podczas przyjmowania produktu Tarceva. Czynnikiem sprzyjającymi były istniejąca wcześniej choroba wątroby czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę. Dlatego, u tych pacjentów należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badań kontrolnych funkcji wątroby.

Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów otrzymujących produkt Tarceva istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, obserwowanych niezbyt często (łącznie z przypadkami zakończonymi zgonem pacjenta). Zwiększone ryzyko dotyczy pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenezy, kortykosteroidy, NLPZ, i (lub) chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także pacjentów z wrzodem trawiennym lub chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie.

Pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne

Zgłaszano występowanie pęcherzowych i złuszczonej zmian skórnych oraz zmian o charakterze pryszczycy, w tym bardzo rzadkich przypadków przypominających zespół Stevensa-Johnsona/martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu.

Zaburzenia oka

Pacjenci z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub pogarszające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka powinni zostać niezwłocznie skonsultowani przez okulistę. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, leczenie produktem Tarceva należy przerwać lub zakończyć.

Komunikat FDA

W dokumencie FDA z 2014 roku, przedstawiono ostrzeżenia dotyczące stosowania leku Tarceva związane z występowaniem:

- Śródmiąższowej choroby płuc, występującej u 1,1% chorych. W przypadku wystąpienia ostrych, nowych lub narastających, niewyjaśnionych objawów ze strony płuc tj. duszność, kaszel lub gorączka należy wstrzymać podawanie leku. W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać terapię lekiem Tarceva;

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

- Niewydolności nerek. U chorych z ryzykiem odwodnienia należy monitorować funkcje nerek oraz poziom elektrolitów. W przypadku ciężkiej toksyczności nerek wstrzymać stosowanie leku;
- Hepatotoksyczności, z lub bez upośledzenia czynności wątroby włączając niewydolność wątroby oraz zespół wątrobowo-nerkowy – wskazane jest monitorowanie funkcji wątroby oraz wstrzymanie lub zakończenie podawania leku Tarceva chorym z ciężkimi lub pogorszającymi się wynikami testów wątrobowych;
- Perforacji przewodu pokarmowego, zalecane przerwanie podawania leku Tarceva;
- Pęcherzowych oraz złuszczących zmian skórnych, zalecane przerwanie podawania leku Tarceva
- Zaburzeń w obrębie oka, należy przerwać terapię w przypadku wystąpienia perforacji rogówki, owrzodzeń lub ciężkiego zapalenia rogówki opornego na leczenie;
- Krwotoków u chorych stosujących warfarynę, należy monitorować wskaźniki krzepliwości krwi u chorych stosujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn;
- Toksycznego wpływu na zarodek oraz płód, produkt Tarceva może powodować uszkodzenie płodu, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć stosunek potencjalnych korzyści nad ryzykiem związanym ze stosowaniem tego leku na płód. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) stosujących produkt Tarceva są wysypka, biegunka, jadłowstręt, zmęczenie, kaszel, duszności, nudności i wymioty.

Komunikat PRAC

W dokumencie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków wydanym z 2012 roku dotyczącym min. stosowania erlotynibu znalazły się informacje o występowaniu przypadków:

- zapalenia trzustki – pojedyncze przypadki raportowane przez Brytyjską Agencję MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory) oraz zgłoszone w bazie EudraVigilance;
- zapalenia naczyń – na podstawie 35 przypadków zgłoszonych w bazie EudraVigilance;
- objawów erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej – 3 przypadki raportowane przez Brytyjską Agencję MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory) oraz zgłoszone w bazie EudraVigilance.

Komunikat URPLWMIpB

W dokumencie wydanym przez URPLWMIpB 25 maja 2009 roku, umieszczono ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa preparatu Tarceva. U chorych otrzymujących produkt Tarceva istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego; zwiększone ryzyko dotyczy chorych przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenyzy, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także chorych z wrzodem trawiennym czy chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie; u chorych, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva. Stosowanie produktu Tarceva wiąże się również z ryzykiem wystąpienia pęcherzowych, pryszczących oraz złuszczących się zmian skórnych, w tym bardzo rzadkich (mniej niż 1 na 10 000 chorych) przypadków przypominających zespół Stevens-Johnsona/ martwicę toksyczno-rozplywną naskórka. Podczas stosowania produktu Tarceva zgłaszano występowania bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki (mniej niż 1 na 10 000 chorych).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnalaziono 1 analizę oceniającą opłacalność stosowania erlotynibu względem gefitynibu w I linii leczenia (Lee 2014) oraz 1 analizę oceniającą opłacalność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia (Thongprasert 2012). Dodatkowo w analizie Thongprasert 2012 przeprowadzono ocenę skuteczności dla porównań ERL vs DOC oraz PEM vs DOC.

Tabela 32. Opublikowane analizy ekonomiczne

| Publikacja | Kraj/Metodyka | Populacja | Porównanie | Wyniki / Wnioski |
|--|--|---|--|---|
| Lee 2014 <u>Finansowanie:</u> Roche Hong Kong Limited (Roche) | Hong Kong Model Markowa Horyzont: dożywotni | Pacjenci z NDRP z aktywnymi mutacjami EGFR, leczeni I linią | ERL vs GEF | <u>Wyniki (ICUR):</u> 61 135 USD/QALY <u>Wnioski:</u> Erlotynib jest kosztowo efektywny w porównaniu z gefitynibem w I-liniowym leczeniu NDRP z aktywnymi mutacjami EGFR. |
| Thongprasert 2012 <u>Finansowanie:</u> AstraZeneca, Roche, Eli Lilly and Sanofi-Aventis | Tajlandia Model Markowa Horyzont: 2 lata | Pacjenci z NDRP leczeni II linią | GEF vs DOC ERL vs DOC PEM vs DOC | <u>Wyniki (ICUR):</u> GEF vs DOC: dominacja GEF; Dodatkowo: ERL vs DOC: 124 703 USD/QALY; PEM vs DOC: 237 150 USD/QALY. <u>Wnioski:</u> Stosowanie gefitynibu jest terapią dominującą nad docetakselem. |

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania erlotynibu (Tarceva) w:

- I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR,
- leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów

Porównywane interwencje

Erlotynib vs Gefitynib

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

I linia leczenia: 50 miesięcy

II linia leczenia: 21 miesięcy

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił koszty leków.

Model

W celu porównania opłacalności stosowania ERL vs. GEF w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił model, gdzie długość cyklu wynosiła 1 miesiąc (30,44 dni). W obu ramionach 100% pacjentów otrzymuje dany lek, następnie z każdym cyklem, zgodnie z przyjętym przez wnioskodawcę prawdopodobieństwem dyskontynuacji, część chorych zaprzestaje leczenia.

Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy**Tabela 33. Parametry modelu wnioskodawcy**

| Parametr | Wartość | Źródło |
|---|---------|--|
| Dawka dobową ERL (mg) | 150 | ChPL Tarceva, Program Lekowy |
| Dawka dobową GEF (mg) | 250 | ChPL Iressa, Program Lekowy |
| I linia | | |
| Mediana PFS (miesiące) | 9,92 | Oszacowanie własne wnioskodawcy na podstawie Rosell 2012 |
| Średni czas trwania leczenia (miesiące) | 14,72 | Oszacowanie własne wnioskodawcy na podstawie Rosell 2012 |
| II linia | | |
| Mediana PFS (miesiące) | 10,30 | Oszacowanie własne wnioskodawcy na podstawie Kim 2012 |
| Średni czas trwania leczenia (miesiące) | 11,18 | Oszacowanie własne wnioskodawcy na podstawie Kim 2012 |

Ograniczenia według wnioskodawcyI linia leczenia

- „Główna ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w Analizie klinicznej została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego badań OPTIMAL (publikacja Zhou 2011 oraz Chen 2013) i NEJ002 (publikacja Maemondo 2010). Wyniki te dotyczyły chorych niezależnie od podtypu histologicznego, jednak postanowiono o ich przedstawieniu i próbie wnioskowania na ich podstawie (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczności ERL i GEF w populacji chorych o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).”
- „Czas przeżycia wolny od progresji choroby dla ERL był oceniany w badaniu EURTAC na rasie kaukaskiej (publikacja Rosell 2012) i badaniu OPTIMAL na rasie azjatyckiej (publikacje Zhou 2011 i Chen 2013), natomiast dla GEF w badaniu NEJ002 na rasie azjatyckiej (publikacja Maemondo 2010). Na podstawie analizy danych w nich zawartych wykazano, że erlotynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby względem gefitynibu w czasie około 16 miesięcy (w przypadku porównania z wykorzystaniem danych z publikacji Zhou 2011) oraz około 18 miesięcy (z wykorzystaniem publikacji Chen 2013) dla rasy azjatyckiej. Ponieważ wyników tych nie da się przenieść na populację Polski (na podstawie wyników dla rasy azjatyckiej nie jest znany stopień, w jakim erlotynib jest w niej skuteczniejszy od gefitynibu) w niniejszej analizie konserwatywnie założono brak różnic”.
- „Do modelowania średniego czasu trwania leczenia ERL i GEF wykorzystano czas przeżycia wolny od progresji choroby. W analizie podstawowej wykorzystano PFS z badania EURTAC, ze względu na fakt, iż było one przeprowadzone na rasie kaukaskiej. Średnie czasy leczenia obliczone na podstawie pozostałych badań wykorzystano w analizie wrażliwości.”
- „Horyzont czasowy analizy ustalono na podstawie wykonanej analizy czasu leczenia chorych w analizowanym wskazaniu. Przyjęto, że 50-miesięczny horyzont czasowy odpowiada czasowi leczenia w

uwzględnianej populacji docelowej. Po tym czasie, według modelowania, jedynie 5% chorych pozostaje w I linii leczenia.”

- „Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta (otrzymującego leczenie przy pomocy erlotynibu albo gefitynibu) w leczeniu zostało określone za pomocą dopasowania do rozkładu parametrycznego czasu, w jakim chory stosujący erlotynib pozostawał w leczeniu, w badaniu Rosell 2012, z uwagi na fakt, że populacja w badaniu (rasa kaukaska) odpowiada populacji polskiej. W analizie wrażliwości testowano dopasowania do rozkładu parametrycznego na podstawie średniego czasu trwania leczenia dla grupy chorych stosujących erlotynib na podstawie publikacji Chen 2013 i Zhou 2011 oraz oddzielnie dla grupy chorych stosujących gefitynib na podstawie publikacji Maemondo 2010.”
- „Ustalono, że rozkład log-logistyczny najlepiej dostosowuje się do danych empirycznych, przedstawionych w badaniu Rosell 2012, dla grupy stosującej erlotynib. Inne rozkłady o gorszym dopasowaniu przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”

II linia leczenia

- „Odnaleziono badanie, w których bezpośrednio porównano ERL vs. GEF (badanie Kim 2012) u chorych na NDRP zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii opierało się w głównej mierze na obserwacji chorych bez mutacji w genie EGFR. Chorzy z mutacją genu EGFR stanowili jedynie niewielką podgrupę populacji całkowitej, stąd możliwość wnioskowania na podstawie wyników badania jest ograniczona.”
- „Dodatkowo w niniejszej analizie niemożliwe było przedstawienie wyników dla populacji docelowej (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych o podtypie histologicznym wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu), w związku z czym przedstawiono wyniki dla szerszej populacji chorych niezależnie od mutacji genu EGFR oraz od podtypu histologicznego.”
- „Na podstawie analizy danych dotyczących średniego czasu trwania leczenia chorych przyjęto, że 21-miesięczny horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – po tym czasie jedynie 5% chorych pozostaje w II linii leczenia według wyników modelowania.”
- „Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia (erlotynibem albo gefitynibem) zostało określone za pomocą dopasowania do rozkładu parametrycznego czasu w jakim chory z potwierdzoną mutacją EGFR pozostawał w leczeniu w badaniu Kim 2012. W analizie wrażliwości testowano dopasowania do rozkładu parametrycznego na podstawie średniego czasu trwania leczenia dla grupy chorych stosujących gefitynib oraz oddzielnie dla grupy chorych stosujących erlotynib.”
- „Ustalono, że rozkład Weibulla najlepiej dostosowuje się do danych empirycznych Kaplana-Meiera, przedstawionych w badaniu Kim 2012 dla grupy z potwierdzoną mutacją EGFR. Inne rozkłady o gorszym dopasowaniu przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------|------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | - |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|--------------------------|--|
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Od 1 listopada 2014 roku afatynib jest dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu”. Kryteria kwalifikacji do leczenia erlotynibem oraz afatynibem są bardzo zbliżone, w związku z czym komparatorem dla wnioskowanego leku mógłby być także afatynib. |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK / NIE | Komentarz pod tabelą. |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | - |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK / NIE | Komentarz pod tabelą. |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | TAK | - |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | - |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | nd | Nie przeprowadzano przeglądu. |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? | NIE | Nie stwierdzono. |

Uwagi analityków Agencji

1. Założenie o równoważności skuteczności klinicznej

W analizie klinicznej (w porównaniu pośrednim) wnioskodawca wykazał wyższość erlotynibu nad gefitynibem w medianie czasu wolnego od progresji choroby. Jednakże, ze względu na brak badań dla GEF, gdzie badano by populację zbliżoną do populacji Polski (dostępne badanie dla GEF- NEJ002 dotyczy jedynie rasy azjatyckiej), wnioskodawca wskazuje na brak możliwości przeprowadzenia porównania z ERL ocenianym w badaniu EUTRAC (ERL vs CHT), gdzie obserwacji poddano rasę kaukaską. W związku z powyższym, w AE wnioskodawca przyjął brak różnic między ocenianymi interwencjami oraz przeprowadził analizę kosztów.

Dodatkowo należy zauważyć, iż przeprowadzone porównanie pośrednie w niewielkim stopniu obejmuje populację której dotyczy wnioski (rozumianą jako rozszerzenie programu lekowego, tj. pacjentów z rakiem wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu). W związku z powyższym należy uznać, iż dla tej populacji nie istnieją badania dowodzące wyższości erlotynibu nad gefitynibem.

Obydwa leki należą do tej samej grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, mają ten sam mechanizm działania, zbliżoną strukturę chemiczną oraz skuteczność (badanie Lim 2014). W związku z powyższym przyjęte przez wnioskodawcę założenie o porównywalnej skuteczności można uznać za uzasadnione.

2. Technika analityczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawca przedstawił wyniki „analizy minimalizacji kosztów”. Jest to zasadne jedynie przy założeniu jednakowej skuteczności porównywanych w analizie technologii. Jednakże w analizie klinicznej wnioskodawcy, nie wykazano jednakowej skuteczności erlotynibu oraz gefitynibu. Jednakże ze względu na argumenty przedstawione w poprzednim punkcie (dot. równoważności skuteczności klinicznej) w

opinii analityków uzasadnione jest przedstawienie przez wnioskodawcę porównania kosztów. Należy jednak mieć na uwadze, iż równoważność skuteczności klinicznej obydwu leków nie została dowiedziona – istnieje jedynie niepewność dotycząca względnej ich skuteczności we wnioskowanym wskazaniu.

3. Uwzględnione koszty

Dla gefitynibu przyjęto koszt w wysokości 1,22 zł za mg leku. Analiza najnowszych komunikatów DGL wskazuje, iż koszt za mg gefitynibu od sierpnia 2014 r. wahał się pomiędzy 1,19 a 1,20 zł za mg. Różnica pomiędzy oszacowaniami wnioskodawcy w oparciu o wartości z wykazu leków refundowanych a komunikatami DGL jest niewielka, a biorąc pod uwagę wielkość zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, jej wpływ na wyniki jest pomijalny.

W ramach I linii leczenia wnioskodawca porównał erlotynib jedynie z gefitynibem. Jak wskazano w tabeli powyżej inną opcją w tej populacji pacjentów jest afatynib.

Zgodnie z rekomendacją Rekomendacja Prezesa Agencji nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. objęcie refundacją afatynibu było rekomendowane „pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej niż proponowana cenie, gwarantującej, że koszty terapii afatynibem będą porównywalne do kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady, iż proponowany instrument podziału ryzyka nie jest wystarczający”. Koszty dziennej terapii, oszacowane na podstawie ceny afatynibu wskazanej na wykazie leków refundowanych, są wyższe od analogicznych kosztów dla erlotynibu oraz gefitynibu.

Biorąc pod uwagę powyższe zapisy rekomendacji Prezesa Agencji prawdopodobne jest, iż dla afatynibu istnieje instrument dzielenia ryzyka pozwalający płatnikowi na obniżenie kosztów terapii. Biorąc pod uwagę, iż refundacja afatynibu odbywa się dopiero od listopada 2014 r. oszacowanie rzeczywistych kosztów refundacji tego leku jest niemożliwe (komunikaty DGL za styczeń-luty 2015 nie wykazują refundacji leku).

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

Tabela 35. Wyniki AE wnioskodawcy, porównanie kosztów [zł]

| Parametr | | ERL | GEF |
|--------------------------|---------|-----|------------|
| I linia leczenia | | | |
| Koszt leczenia | bez RSS | | 126 289,28 |
| | z RSS | | |
| Koszt inkrementalny | bez RSS | | |
| | z RSS | | |
| II linia leczenia | | | |
| Koszt leczenia | bez RSS | | 97 302,08 |
| | z RSS | | |
| Koszt inkrementalny | bez RSS | | |
| | z RSS | | |

I linia leczenia

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ERL w wariantcie bez RSS w 50-miesięcznym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) droższe od stosowania GEF o

II linia leczenia

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ERL w wariacie bez RSS w 21-miesięcznym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) droższe od stosowania GEF o

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie wnioskodawcy progowej ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Wnioskodawca przedstawił progowe CZN w zależności od wielkości opakowania produktu leczniczego Tarceva.

Tabela 36. Analiza progowa

| Lek | Opakowanie | Progowa CZN [zł] |
|---------------------|-------------------|------------------|
| Tarceva (erlotynib) | 25 mg x 30 tabl. | 1 350,00 |
| | 100 mg x 30 tabl. | 5 400,00 |
| | 150 mg x 30 tabl. | 8 100,00 |

Przy kosztach oszacowanych w analizie podstawowej, wnioskodawca oszacował CZN, przy której koszt erlotynibu zrównuje się z kosztami komparatora na 1 350,00 zł za opakowanie 25 mg, 5 400,00 zł za opakowanie 100 mg oraz 8 100,00 zł za opakowanie 150 mg (ceny wszystkich prezentacji zależą od tej samej wartości ceny za mg).

4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian następujących parametrów:

- dyskontowanie;
- długość horyzontu czasowego;
- rodzaj krzywej prawdopodobieństwa pozostania w leczeniu;
- średni czas trwania leczenia.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskodawcy wnioskować można, że w I linii leczenia największy wpływ na wyniki miała zmiana PFS (w grupie stosującej GEF), przyjęta na podstawie badania Maemondo 2010 do modelowania średniego czasu trwania leczenia – spadek kosztu inkrementalnego o ok. 12,3%, oraz modelowanie średniego czasu trwania leczenia przy zastosowaniu rozkładu Weibulla – spadek kosztu inkrementalnego o ok. 12,3%. W przypadku zmian pozostałych parametrów zmiana wartości kosztu inkrementalnego wynosiła mniej niż 10%.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy miała zmiana PFS w grupie stosującej ERL (z badania Kim 2012) do modelowania średniego czasu trwania leczenia, gdzie spadek inkrementalnego kosztu wyniósł 33,6%. Zmiana PFS, przyjęta dla grupy stosującej GEF (z badania Kim 2012) do modelowania średniego czasu trwania leczenia - spadek inkrementalnego kosztu o 18,9%. Dodatkowo, istotny wpływ na zmianę wyników analizy miał wybór rozkładu wykładniczego (wykorzystanego do modelowania średniego czasu trwania leczenia) gdzie nastąpił wzrost inkrementalnego kosztu o 27,0%. W przypadku zmian pozostałych parametrów zmiana wartości kosztu inkrementalnego wynosiła mniej niż 10%.

4.4.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, finansowania ze środków publicznych erlotynibu (produkt leczniczy Tarceva) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR (I i II linia leczenia).

Populacja

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

2-letni (okres od listopada 2015 r. do października 2017 r.).

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków (erlotynib, gefitynib, afatynib).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak finansowania erlotynibu (Tarceva) we wnioskowanym wskazaniu (refundacja gefitynibu w I i II linii leczenia oraz afatynibu w I linii leczenia);
- scenariusz nowy, zakładający finansowanie erlotynibu w ramach wykazu leków refundowanych w docelowej populacji chorych.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „(...) Na podstawie Analizy klinicznej stwierdzono, że różnica w ryzyku progresji choroby w grupie stosującej erlotynib w porównaniu do grupy stosującej gefitynib nie była istotna statystycznie. Z tego względu przyjęto, że czas stosowania terapii będzie dla obu leków identyczny. Średni czas trwania leczenia, wyznaczony w modelowaniu w Analizie ekonomicznej na podstawie badania Rosell 2012 [22], przyjęty w analizie podstawowej wynosi 14,72 miesiąca, natomiast ponoszony w tym czasie koszt odpowiadać będzie kosztowi ponoszonemu w czasie trwania leczenia. Jest to średni czas trwania leczenia do wystąpienia progresji, obliczony przy użyciu danych rzeczywistych PFS pochodzących z badań klinicznych i dopasowanych do rozkładu log-logistycznego przyjmując za horyzont czasowy moment, w którym tylko 5% chorych według dopasowanego rozkładu pozostanie w leczeniu.”
- „Liczbę nowych zachorowań na NDRP obliczono uwzględniając fakt, iż NDRP stanowi 85% wszystkich nowotworów złośliwych oskrzela i płuca, z czego stadium miejscowo zaawansowane lub uogólnione występuje (w zależności od źródła) u 60%, 75% lub 78% chorych (przyjęto wartość średnią dla tych danych, równą 71%).”
- „Ponadto przyjęto, na podstawie danych opracowanych przez Instytut Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o., że w 2014 roku zostanie wykonanych ok. 4 200 testów na obecność genu EGFR co pozwoliło założyć, że wśród populacji obejmującej wszystkich chorych, kwalifikujących się do I linii leczenia testy na mutację EGFR wykonuje się u 47,05% chorych. W związku z niepewnością oszacowań liczby wykonywanych testów założono, że ten sam odsetek chorych kwalifikujących się do I linii leczenia będzie nimi objętych w kolejnych latach. W analizie wrażliwości przetestowano wariant rosnącej liczby wykonywanych testów EGFR w kolejnych latach zgodnie z rosnącym trendem przedstawionym przez Instytut Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o.”

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

- „Populację chorych w I linii leczenia ograniczono, biorąc pod uwagę, że według literatury (Szczeklik 2012 oraz raportu Rak płuca z perspektywy NFZ) gruczolakorak występuje u około 30% chorych, natomiast rak płaskonabłonkowy u około 40% chorych z pierwotnym nowotworem płuca. W wariancie prawdopodobnym przyjęto, że chorych z rozpoznaniem raka o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu jest 30%. W wariancie minimalnym przyjęto wartość 13,8% z publikacji Krawczyk 2014 natomiast w wariancie maksymalnym wartość 35% z publikacji 'Rak płuca i nowotwory śródpiersia.' Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.”
- „Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych refundacyjnych za okres od lipca 2012 r. do października 2014 r., określających wielkość refundacji obu porównywanych technologii. Za pomocą trendu potęgowego dokonano ekstrapolacji danych na lata 2014-2017. Dodatkowo oszacowano wielkość refundacji erlotynibu w okresie marzec 2012 – luty 2013 po to aby porównać ją z wartością z analogicznego okresu rok później, czyli od momentu wprowadzenia erlotynibu do I linii leczenia w ramach Programu lekowego. Liczba zrefundowanych DDD erlotynibu wzrosła w tym okresie o 33,42%. Wartość tę przyjęto jako udział erlotynibu w scenariuszu nowym w okresie listopad 2015 – grudzień 2015. W roku 2016 udział erlotynibu przyjęto jako średnią z poprzedniego odsetka oraz odsetka określającego udział erlotynibu w łącznej liczbie zrefundowanych DDD obu porównywanych technologii w roku 2016 zgodnie z odszukany trendem. Z powodu braku odpowiednich danych założono, że w I linii leczenia odsetki te będą takie jak dla refundacji tych leków ogółem. W okresie styczeń 2017 – październik 2017 udział erlotynibu kształtuje się już zgodnie z prognozowaną wielkością refundacji w kolejnym roku prognozy.”
- „Dodatkowo założono, na podstawie odpowiedzi ekspertów, że afatynib w I roku objęcia go refundacją (tj. od listopada 2014 roku) przejmie zarówno od gefitynibu jak i erlotynibu po 18,33% udziałów, a w II roku refundacji po 30% (lek ten nie był do tej pory refundowany w analizowanym wskazaniu).”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------|------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK / NIE | Komentarz pod tabelą. |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK / NIE | Komentarz pod tabelą. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej | TAK | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | - |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | - |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK | - |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | TAK | Nie pominięto. |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|--------------------------|------------------------|
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | TAK/NIE | Komentarz pod tabelą. |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | TAK | Nie stwierdzono. |

Uwagi analityków Agencji

1. Populacja

Wielkość populacji, której dotyczy wnioskowane wskazanie została oszacowana przez wnioskodawcę w oparciu o dane epidemiologiczne i sprzedażowe (uwzględniające udziały w rynku pozostałych technologii, stosowanych w leczeniu omawianego wskazania) i jest równa w: I linii leczenia 13 os. w 2015 r., 16 os. w 2016 r. oraz 19 os. w 2017 r. oraz w II linii leczenia 3 os. w 2015 r., 4 os. w 2016 r. oraz 6 os. w 2017 r.

Jednakże, liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku, w rzeczywistości obejmować będzie pacjentów, którzy będą stosować erlotynib (lek Tarceva) zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, a dodatkowo pacjentów, którzy stosują (i będą stosować) erlotynib w I i II linii leczenia „gruczolaka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego” jak wskazuje zapis obecnego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze, iż dotyczą one jedynie subpopulacji, o którą rozszerzany jest program lekowy, nie zaś całej populacji objętej tym programem.

2. Udziały w rynku

Udział afatynibu w rynku wnioskodawca oszacował w oparciu o opinie ekspertów. Przejęcie udziałów AFA od GEF w I roku refundacji wyznaczono jako średnią ze wskazanych przez ekspertów wartości, zaś przy II roku refundacji wnioskodawca wskazał, że przejęcie rynku przez afatynib wystąpi na poziomie 30%, gdyż „afatynib w przypadku refundacji będzie trzecim lekiem na rynku o porównywalnej skuteczności, w związku z tym w II roku refundacji jego udział najprawdopodobniej nie będzie większy. W analizie wrażliwości przetestowano wartość 40%.”

W scenariuszu „nowym” udziały w rynku erlotynibu i gefitynibu wnioskodawca oszacował na podstawie sumy zrefundowanych DDD w kolejnych latach. Dla okresu listopad 2014 - grudzień 2015 (oznaczonego w BIA wnioskodawcy jako 2015 rok) wnioskodawca wskazał 33,42% udział erlotynibu w rynku, będący równoważnością udziałów erlotynibu dla okresu wprowadzenia go w I linii leczenia NDRP w programie lekowym (marzec 2013 r.). Dla tego samego okresu, tj. 2015 r. wnioskodawca wskazuje 44,36% udział w rynku gefitynibu.

W opinii analityków proporcje te mogą budzić wątpliwości, biorąc pod uwagę dotychczasowe wartości rocznych refundacji, gdzie suma zrefundowanych DDD erlotynibu była zawsze większa niż gefitynibu (dane DGL dotyczą wszystkich wskazań objętych refundacją). Na powyższe wpływa również fakt wnioskowanych warunków cenowych erlotynibu i ich względnego poziomu w stosunku do gefitynibu. W opinii analityków Agencji przejmowanie rynku przez erlotynib będzie bardziej dynamiczne niż zakłada wnioskodawca. Jednakże ze względu na względne koszty pomiędzy uwzględnionymi w AWB technologiami oraz liczebność populacji docelowej powyższe uwagi nie wpływają na jakość wnioskowania z analizy wnioskodawcy. Założenie o docelowym poziomie osiąganym w II roku analizy jest w opinii analityków Agencji zasadne.

3. Odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy na obecność mutacji EGFR

W analizie wnioskodawcy zdefiniowano populację docelową dla wnioskowanej technologii m.in. na podstawie wielkości odsetka pacjentów, u których wykonywane są testy na obecności mutacji EGFR, którą wariantem podstawowym oszacowano na poziomie 47,05% (wielkość niezmienna w całym analizowanym okresie). Należy zauważyć, iż dane na podstawie, których wnioskodawca oszacował ww. wartość wskazują na znaczny wzrost ilości wykonywanych testów EGFR w kolejnych latach. W opinii analityków zasadnym było wykorzystanie w obliczeniach analizy podstawowej wartości zgodnych z trendem rosnącym. Należy tu jednak podkreślić, iż wnioskodawca przetestował wariant rosnącej liczby wykonywanych testów EGFR w kolejnych latach w analizie wrażliwości.

4. Koszty leków

W AWB wnioskodawca przyjął, iż udziały w rynku będą rozkładać się na 3 leki (afatynib, gefitynib, erlotynib) dla I linii leczenia oraz na 2 leki (gefitynib, erlotynib) dla II linii leczenia. Dla gefitynibu przyjęto koszt w wysokości 1,22 zł za mg leku. Analiza najnowszych komunikatów DGL wskazuje, iż koszt za mg gefitynibu od sierpnia 2014 r. wahał się pomiędzy 1,19 a 1,20 zł za mg. Różnica pomiędzy oszacowaniami wnioskodawcy w oparciu o wartości z wykazu leków refundowanych a komunikatami DGL jest niewielka, a biorąc pod uwagę małą liczebność populacji, jej wpływ na wyniki inkrementalne powinien być pomijalny.

Dla afatynibu przyjęto koszt w wysokości średniej z kosztów za mg z dostępnych na wykazie leków refundowanych prezentacji leku (dawki 20, 30, 40 mg). Należy zauważyć, iż zgodnie z ChPL dla leku Giotriff (afatynib) „zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę”. Wprawdzie istnieje możliwość modyfikacji dawki afatynibu (zarówno zwiększenia jak i zmniejszenia) to wyniki badań wskazują, iż znaczna część pacjentów pozostaje na dawce 40 mg. Zgodnie z rekomendacją Rekomendacja Prezesa Agencji nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. objęcie refundacją afatynibu było rekomendowane „pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej niż proponowana cenie, gwarantującej, że koszty terapii afatynibem będą porównywalne do kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady, iż proponowany instrument podziału ryzyka nie jest wystarczający”. Koszty dziennej terapii, oszacowane na podstawie ceny afatynibu wskazanej na wykazie leków refundowanych, są wyższe od analogicznych kosztów dla erlotynibu oraz gefitynibu.

Biorąc pod uwagę powyższe zapisy rekomendacji Prezesa Agencji prawdopodobne jest, iż dla afatynibu istnieje instrument dzielenia ryzyka pozwalający płatnikowi na obniżenie kosztów terapii. Biorąc pod uwagę, iż refundacja afatynibu odbywa się dopiero od listopada 2014 r. oszacowanie rzeczywistych kosztów refundacji tego leku jest niemożliwe (komunikaty DGL za styczeń-luty 2015 nie wykazują refundacji leku).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

I linia leczenia

Tabela 38. Oszacowania populacji

| Populacja | 2015 r. | 2016 r. | 2017 r. |
|--|---------|---------|---------|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek | 7 324 | 7 362 | 7 400 |
| Populacja docelowa wskazana we wniosku * | 39 | 39 | 39 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana * | 0 | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku * | 0 | 0 | 0 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku * | 13 | 16 | 19 |

* biorąc pod uwagę subpopulację, o którą ma zostać rozszerzony program lekowy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet (analiza podstawowa) [mln zł], I linia leczenia

| Koszt refundacji | I rok | II rok | III rok | |
|------------------------------|----------------|--------|---------|------|
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Erlotynib | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Afatynib, Gefitynib | 0,99 | 6,41 | 5,37 | |
| Całkowite | bez RSS | 0,99 | 6,41 | 5,37 |
| | z RSS | | | |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

| Koszt refundacji | | I rok | II rok | III rok |
|-----------------------------|---------|--------|--------|---------|
| Scenariusz nowy | | | | |
| Erlotynib | bez RSS | ■ | ■ | ■ |
| | z RSS | ■ | ■ | ■ |
| Afatynib, Gefitynib | | 0,69 | 3,96 | 2,95 |
| Całkowite | bez RSS | ■ | ■ | ■ |
| | z RSS | ■ | ■ | ■ |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Erlotynib | bez RSS | ■ | ■ | ■ |
| | z RSS | ■ | ■ | ■ |
| Afatynib, Gefitynib | | - 0,30 | - 2,45 | - 2,42 |
| Całkowite | bez RSS | ■ | ■ | ■ |
| | z RSS | ■ | ■ | ■ |

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva we wnioskowanym wskazaniu w I linii leczenia, w wariantcie niewzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym”.

W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji

Tabela 40. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł]

| Scenariusz | bez RSS | | | z RSS | | |
|-----------------------|---------|--------|---------|-------|--------|---------|
| | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Analiza podstawowa | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym, w wyniku wprowadzenia refundacji leku Tarceva we wnioskowanym wskazaniu, całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariantcie bez uwzględnienia RSS

W wariantcie uwzględniającym RSS, dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym całkowite wydatki inkrementalne NFZ

Przy założeniach scenariusza maksymalnego, wydatki NFZ w tym wariantcie zmniejszą się o

Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów (szczegółowe informacje dotyczące założeń i parametrów dostępne w AWB wnioskodawcy, rozdz. 3 Analiza wrażliwości):

- średni czas leczenia w II linii;
- udział erlotynibu w rynku;
- odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy EGFR.

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, iż spośród parametrów obarczonych znaczną niepewnością, największy wpływ na wyniki inkrementalne ma odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy EGFR.

W wariantcie bez RSS wydatki płatnika, przy uwzględnieniu w I roku refundacji odsetka tych pacjentów na poziomie 72,72%,

Przy uwzględnieniu maksymalnego odsetka pacjentów (tj. 100% zamiast 47,05%) w 2016 i 2017 roku, wydatki płatnika

II linia leczenia

Tabela 41. Oszacowania populacji

| Populacja | 2015 r. | 2016 r. | 2017 r. |
|--|---------|---------|---------|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek | 7 324 | 7 362 | 7 400 |
| Populacja docelowa wskazana we wniosku * | 9 | 9 | 9 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana * | 0 | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku * | 0 | 0 | 0 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku * | 3 | 4 | 6 |

* biorąc pod uwagę subpopulację, o którą ma zostać rozszerzony program lekowy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet (analiza podstawowa) [mln zł], II linia leczenia

| Koszt refundacji | | I rok | II rok | III rok |
|------------------------------|---------|--------|--------|---------|
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Erlotynib | | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Gefitynib | | 0,15 | 0,90 | 0,75 |
| Całkowite | bez RSS | 0,15 | 0,90 | 0,75 |
| | z RSS | | | |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Erlotynib | bez RSS | | | |
| | z RSS | | | |
| Gefitynib | | 0,10 | 0,44 | 0,23 |
| Całkowite | bez RSS | | | |
| | z RSS | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Erlotynib | bez RSS | | | |
| | z RSS | | | |
| Gefitynib | | - 0,05 | - 0,46 | - 0,53 |
| Całkowite | bez RSS | | | |
| | z RSS | | | |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva we wnioskowanym wskazaniu w II linii leczenia, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia [redacted]

W wariantcie uwzględniającym RSS roczne wydatki NFZ, w I roku refundacji [redacted]

Analiza scenariuszy skrajnych

Jako założenia scenariuszy skrajnych wnioskodawca przyjął zmianę następujących parametrów:

- sc. minimalny – 2 osoby
- sc. maksymalny – 19 osób

Tabela 43. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł]

| Scenariusz | bez RSS | | | z RSS | | |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Analiza podstawowa | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz minimalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz maksymalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Wprowadzenie refundacji leku Tarceva we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie bez uwzględnienia RSS, w scenariuszu minimalnym spowoduje, iż całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted] natomiast w scenariuszu maksymalnym, [redacted]

W wariantcie z RSS, w scenariuszu minimalnym, całkowite wydatki inkrementalne NFZ [redacted] natomiast przy założeniach scenariusza maksymalnego, wydatki NFZ w tym wariantcie [redacted]

Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów (szczegółowe informacje w AWB wnioskodawcy, rozdz. 3 Analiza wrażliwości) :

- średni czas leczenia w II linii;
- udział erlotynibu w rynku;
- odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy EGFR.

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, iż największy wpływ na wyniki inkrementalne ma odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy EGFR.

W wariantcie bez RSS wydatki płatnika, przy uwzględnieniu w I roku refundacji odsetka tych pacjentów na poziomie 72,72%, [redacted] Przy uwzględnieniu maksymalnego odsetka pacjentów (tj. 100% zamiast 47,05%) w 2016 i 2017 roku, wydatki płatnika w II i III roku refundacji [redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „wprowadzeniu do Ustawy refundacyjnej obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku¹, przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej. Każda kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,1% w stosunku do ceny obowiązującej w poprzedniej decyzji refundacyjnej”.

Rozwiązanie to nie spełnia kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Kryteria te wskazują, iż analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują objęcia refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych.

W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

7. Uwagi do programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt leczniczy Tarceva nadal będzie stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Zmiana obowiązującego PL polega na rozszerzeniu kryteriów kwalifikacji do programu, zarówno dla I, jak II linii leczenia erlotynibem. Aktualnie do terapii erlotynibem kwalifikowani są chorzy „z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego” oraz potwierdzoną mutacją genu EGFR. W ramach omawianego programu lekowego stosuje się także gefitynib. Do terapii gefitynibem włączani mogą być chorzy z rozpoznaniem „histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS)” oraz potwierdzoną mutacją aktywującą w genie EGFR.

Zgodnie z przedstawionym przez wnioskodawcę projektem programu lekowego do leczenia erlotynibem mają zostać kwalifikowani pacjenci także z NDRP o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS). Dzięki czemu kryteria kwalifikacji do PL dla I i II linii leczenia zostaną ujednoczone dla erlotynibu i gefitynibu. Pozostałe elementy programu lekowego pozostają niezmiennie.

Zgodnie z otrzymaną opinią eksperta klinicznego [REDAKTOWANO] „zapropozowana modyfikacja Programu Lekowego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” doprowadzi do ujednoczenia kryteriów kwalifikacji co jest jak najbardziej wskazane ze względu na podobną efektywność leczenia TKI (erlotynib, gefitynib)”. Analogiczne stanowisko prezentuje prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wg którego „należy podkreślić, że pośrednie porównanie wartości inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR – stosowanych u chorych na NDRP – nie wskazują na istotne różnice pod względem przeciwnowotworowej skuteczności oraz bezpieczeństwa wymienionych leków. Zapisy dla wymienionych leków w programie powinny być jednakowe. Wprowadzenie zmiany zapisu dla erlotynibu (ujednoczenie zapisów dla wszystkich inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR) nie wpłynie w żaden sposób na wielkość ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem NDRP otrzymujących leki anty-EGFR”.

Dodatkowo Agencja otrzymała uwagi [REDAKTOWANO] dotyczące projektu PL, zgodnie z którymi ekspert proponuje „rozszerzenie programu na chorych w stopniu sprawności 2”. Zgodnie z opinią „pierwsze badanie kliniczne, które wykazało skuteczność erlotynibu (w stosunku do leczenia objawowego) obejmowało chorych nie kwalifikujących się do chemioterapii, między innymi z powodu niskiego stopnia sprawności”. Ekspert nie dostrzega „istotnych powodów do wyłączenia z programu tej grupy chorych”.

W opinii analityków Agencji, leczenie II linią, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, jest możliwe po wystąpieniu „progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia”. Zgodnie z powyższym II linia leczenia z PL obejmuje II i kolejne linie leczenia wnioskowaną technologią, po wcześniejszym stosowaniu chemioterapii.

8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje refundacyjne wydane przez wybrane zagraniczne agencje HTA oraz instytucje działające w ochronie zdrowia, określające zasadność finansowania wnioskowanego produktu leczniczego.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tarceva. I linia leczenia

| Organizacja, rok | I linia leczenia |
|------------------|--|
| PBAC 2013 | <p><u>Rekomendacja:</u> PBAC po ponownej ocenie leku zarekomendował finansowanie leku Tarceva w monoterapii w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR, z podtypem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PBAC uznał, że po zapewnieniu obniżeniu ceny przez producenta leku, erlotynib byłby bardziej efektywny kosztowo u pacjentów z NDRP, z mutacją EGFR (biorąc pod uwagę lepsze wyniki erlotynibu dot. skuteczności leczenia w zakresie PFS, jakości życia czy profilu bezpieczeństwa) w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.</p> |
| NICE 2012 | <p><u>Rekomendacja:</u> Finansowanie erlotynib jest zalecane w terapii pierwszego rzutu w leczeniu osób z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) pod warunkiem, pozytywnego wyniku testu na obecność mutacji genu EGFR oraz pod warunkiem zagwarantowania przez producenta ustalonej, obniżonej ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na wysoką skuteczność leku - potwierdzono przewagę erlotynibu nad schematami chemioterapii opartymi na pochodnych platyny. Ponadto producent zapewnia dostawę erlotynibu po uzgodnionej – obniżonej cenie leku.</p> |
| HAS 2012 | <p><u>Rekomendacja:</u> Komisja uważa za zasadne rozszerzenie wskazań oraz umieszczenie produktu Tarceva na wykazie leków refundowanych ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne, w I linii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komisja uważa korzyść kliniczną leku Tarceva za istotną, a poprawę korzyści klinicznej za nieznaczną (tak jak w przypadku produktu leczniczego Iressa) w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.</p> |
| SMC 2011 | <p><u>Rekomendacja:</u> SMC rekomenduje stosowanie erlotynibu we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> U pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją genu EGFR potwierdzono przewagę erlotynibu nad schematami chemioterapii opartymi o pochodne platyny w zakresie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Brak jest danych odnośnie przeżycia całkowitego.</p> |

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Tarceva w I linii leczenia, na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (stan na dzień 25.05.2015 r.):

- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tarceva. II linia leczenia

| Organizacja, rok | II linia leczenia |
|------------------|---|
| NICE 2012 | <p><u>Rekomendacja:</u> NICE rekomenduje stosowanie ERL jako alternatywy dla docetakselu w leczeniu II linii miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP, dodatkowo ERL nie jest rekomendowany w II linii u chorych, którzy nie mogą być leczeni docetaksem, ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania docetakselu oraz w III linii leczenia po wcześniejszym leczeniu docetaksem. Finansowanie ERL jest rekomendowane w przypadku porównywalności kosztów leczenia docetaksem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na wysoką skuteczność-porównywalną z terapią docetaksem, profil bezpieczeństwa korzystniejszy względem docetakselu oraz sposób przyjmowania leku (doustnie) rekomendowane jest finansowanie erlotynibu, przy czym ogólny koszt leczenia, w tym koszt podania leku, zdarzeń niepożądanych i koszty monitorowania terapii muszą być porównywalne jak przy leczeniu docetaksem.</p> |
| PBAC 2007 | <p><u>Rekomendacja:</u> PBAC zarekomendował finansowanie stosowanie erlotynibu w leczeniu NDRP (dot. II lub III linii u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca) ze względów klinicznych, jednak zalecił przeprowadzenie negocjacji cenowych, by obniżyć koszty leczenia.</p> |
| SMC 2006 | <p><u>Rekomendacja:</u> SMC rekomenduje erlotyn b do ograniczonego stosowania, u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), po niepowodzeniu leczenia z uprzednim zastosowaniem przynajmniej jednego schematu chemioterapii (brak korzyści z terapii u pacjentów bez mutacji genu EGFR). Stosowanie ERL jest ograniczone do pacjentów, którzy mogą stosować docetaksel w monoterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa w stosunku do docetakselu.</p> |
| HAS 2006 | <p><u>Rekomendacja:</u> Komisja uważa za zasadne umieszczenie produktu leczniczego Tarceva na wykazie leków refundowanych ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne, w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP u chorych po niepowodzeniu leczenia z uprzednim zastosowaniem przynajmniej jednego schematu chemioterapii (brak korzyści z terapii u pacjentów bez mutacji genu EGFR).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komisja uważa korzyść kliniczną leku Tarceva za istotną, natomiast w związku z brakiem możliwości bezpośredniego porównania z docetaksem czy pemetreksedem jako komparatorów akceptowalnych w II linii leczenia NDRP, Komisja uważa, że lek Tarceva nie zapewnia poprawy korzyści klinicznej w II, zaś w III linii leczenia poprawa korzyści klinicznej jest niewielka.</p> |
| CADTH 2005 | <p><u>Rekomendacja:</u> Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) rekomenduje finansowanie erlotynibu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, po niepowodzeniu leczenia z uprzednim zastosowaniem przynajmniej jednego schematu chemioterapii, z potwierdzonym/nieznany statusem ekspresji genu EGFR.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komitet rekomenduje finansowanie erlotynibu na podstawie lepszych wyników dot. skuteczności leku w porównaniu z placebo. Erlotynib został uznany przez Komitet za technologię kosztowo efektywną, w porównaniu z docetaksem.</p> |

Zorginstituut Nederland w 2006 r. ocenił stosowanie erlotynibu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem jednego lub dwóch schematów chemioterapii (przynajmniej 1 schemat oparty na związkach platyny). Na podstawie wyników skuteczności i bezpieczeństwa wskazano na porównywalną (II linia) / lepszą (III linia) skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa erlotynibu w stosunku do docetakselu i pemetreksedu (pemetreksed nie był oceniany w III linii leczenia). Ponadto komitet wskazuje, że wśród pacjentów z aktywną mutacją EGFR jest większa szansa na odpowiedź na leczenie ERL. Dodatkowo, CFH uważa, że ERL wykazuje szczególną skuteczność u kobiet, u pacjentów z rakiem oskrzeliwko-pęcherzykowym, lub gruczolakorakiem u tych, którzy nigdy nie palili, a także u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Tarceva w II linii leczenia, na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (stan na dzień 25.05.2015 r.):

- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>

9. Opinie ekspertów

Tabela 46. Opinie polskich ekspertów

| <p>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
|---|--|---|
| <p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Finansowanie z publicznych środków erlotynibu – podobnie do innych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (gefitynib i afatynib) – stosowanego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym (zaawansowanie miejscowe lub uogólnienie) podczas pierwszej lub drugiej linii leczenia jest uzasadnione wyłącznie w przypadku obecności aktywującej mutacji w genie EGFR (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.), co dotyczy przede wszystkim rozpoznania raka gruczołowego lub NDRP z przewagą wymienionego typu histologicznego. W przypadku obecności wymienionej wyżej mutacji w genie EGFR u chorych z rozpoznaniem raka wielkokomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie histologicznym równie uzasadnione jest stosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (w tym – erlotynib).</p> <p>W badaniach z losowym doбором chorych wykazano, że stosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub NDRP z przewagą wymienionego typu histologicznego oraz obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR jest postępowaniem istotnie bardziej korzystnym niż chemioterapia, dotyczy to również schematu z udziałem pemetreksedu (najbardziej skuteczny w rakach niepłaskonabłonkowych). (...)</p> <p>Należy podkreślić, że pośrednie porównanie wartości inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR – stosowanych u chorych na NDRP – nie wskazują na istotne różnice pod względem przeciwnowotworowej skuteczności oraz bezpieczeństwa wymienionych leków. Zapisy dla wymienionych leków w programie powinny być jednakowe. Wprowadzenie zmiany zapisu dla erlotynibu (ujednoczenie zapisów dla wszystkich inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR) nie wpłynie w żaden sposób na wiekość ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem NDRP otrzymujących leki anty-EGFR”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Nie dotyczy”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</p> <p>„Finansowanie z publicznych środków erlotynibu – podobnie do innych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (gefitynib i afatynib) (...) jest uzasadnione wyłącznie w przypadku obecności aktywującej mutacji w genie EGFR (...), co dotyczy przede wszystkim rozpoznania raka gruczołowego lub NDRP z przewagą wymienionego typu histologicznego oraz raka wielkokomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie histologicznym.”</p> | <p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Bezwzględnie zasadne jest finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w I i II linii leczenia dorosłych chorych na NDRP, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.</p> <p>Wyniki badań III fazy z losowym doбором chorych oraz metaanalizy dotyczące skuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) w tym erlotynibu wobec klasycznej chemioterapii wykazują bezwzględny zysk terapeutyczny chorych leczonych TKI pod postacią poprawy jakości życia i wydłużenia czasu wolnego od progresji (PFS) pod warunkiem istnienia mutacji aktywującej EGFR.</p> <p>Uzyskiwane wyniki leczenia są niezależne od raka niepłaskonabłonkowego (rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy, rak nie drobnokomórkowy bez ustalonego podtypu-NOS).</p> <p>Zaproponowana modyfikacja Programu Leczenia (...) doprowadzi do ujednoczenia kryteriów kwalifikacji co jest jak najbardziej wskazane z względu na podobną efektywność leczenia TKI (erlotynib, gefityn b).”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Nie dotyczy”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</p> <p>„Leki z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowych EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib) są jedynymi z nielicznych leków, które posiadają określony i zwalidowany czynnik predykcyjnej odpowiedzi na leczenie. W grupie chorych z obecną mutacją aktywującą EGFR (...) zastosowanie TKI wiąże się z uzyskaniem prawie 70% odsetka odpowiedzi terapeutycznych i czasem wolnym od progresji często przekraczającym 16-18 miesięcy. Leczenie TKI dramatycznie poprawia również jakość życia chorych.</p> <p>Profil toksyczności TKI jest odmienny od klasycznej chemioterapii i zdecydowanie jest bardziej akceptowany przez chorych. (...).”</p> | <p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Wyższość leczenia inhibitorami EGFR u chorych na zaawansowane NDRP z obecnością aktywującej mutacji EGFR zostało potwierdzone w kilku badaniach z losowym doбором chorych. Dotyczy ono niszowej grupy chorych, jest w pełni uzasadnione ekonomicznie, mniej toksyczne od chemioterapii i we wszystkich krajowych i międzynarodowych zaleceniach jest wskazywane jako postępowanie z wyboru w tej grupie chorych.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Nie ma żadnych argumentów dla obrony tej tezy”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</p> <p>„Popieram je bez zastrzeżeń”</p> |

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|-------------------|---|------------------------------|
| Austria | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym z wyjątkiem refundacji ograniczonej do leczenia szpitalnego dla wskazania: 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, pozostałe wskazania bez ograniczeń | brak |
| Belgia | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym wskazań: 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 oraz 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 | brak |
| Bulgaria | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym z wyjątkiem refundacji w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR | brak |
| Cypr | 0% | produkt nie jest refundowany | brak |
| Czechy | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym 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 | brak |
| Dania | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | brak |
| Estonia | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym z ograniczeniem do pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii | brak |
| Finlandia | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym; z wyjątkiem refundacji w leczeniu aptecznym wskazania: leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR | brak |
| Francja | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym z ograniczeniem do pacjentów leczonych w drugiej i trzeciej linii | brak |
| Grecja | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym 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 oraz 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 | brak |
| Hiszpania | 100% | refundacja bez ograniczenia w leczeniu szpitalnym; refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym - 90% | tak |
| Holandia | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym wskazań: 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 oraz 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 | brak |
| Irlandia | 100% | brak refundacji w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR; pozostałe wskazania refundacja w leczeniu szpitalnym i aptecznym | brak |
| Islandia | 0% | produkt nie jest refundowany | brak |
| Liechtenstein | 0% | produkt nie jest refundowany | brak |
| Litwa | 0% | produkt nie jest refundowany | brak |

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-------------------|---|------------------------------|
| Luksemburg | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym i szpitalnym wskazań: 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 oraz 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 oraz u tych których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. | brak |
| Łotwa | 0% | produkt nie jest refundowany | brak |
| Malta | 0% | produkt nie jest refundowany | brak |
| Niemcy | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym | tak |
| Norwegia | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym | brak |
| Portugalia | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym z ograniczeniem do pacjentów leczonych w drugiej i trzeciej linii | brak |
| Rumunia | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym z wyjątkiem pacjentów w pierwszej linii leczenia z NDRP z mutacją aktywującą EGFR | brak |
| Słowacja | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR | brak |
| Słowenia | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym wskazań: 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 oraz 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 | brak |
| Szwajcaria | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym z ograniczeniem do pacjentów leczonych w drugiej i trzeciej linii | brak |
| Szwecja | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym z wyjątkiem wskazania: 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 | brak |
| Węgry | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym z ograniczeniem do pacjentów leczonych w drugiej i trzeciej linii | brak |
| Wielka Brytania | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym z ograniczeniem do pacjentów leczonych w pierwszej, drugiej i trzeciej linii | tak |
| Włochy | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym; z wyjątkiem refundacji wskazania w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR | tak |
| Chorwacja | 100% | refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym z ograniczeniem do pacjentów leczonych w II i III linii | brak |

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Tarceva jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w 25 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.04.2015 r., znak PLR.4600.377.2015.3.KB, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia 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.**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: Miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy rak płuca (C 34). Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc. Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP: płaskonabłonkowy, gruczołowy, wielkokomórkowy, nowotwory typu śliniankowego.

NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój NDRP to m.in. mutacje genu EGFR oraz KRAS. Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet.

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym. Ocenia się, że czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zwiększone ryzyko choroby dotyczy także palenia biernego. Znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca mają inne czynniki, min. fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe oraz czynniki genetyczne. O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena zaawansowania choroby. Obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%.

Wnioskowana technologia

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w ramach I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca powinno stosować się schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, pemetreksed, schematy chemioterapii z bewacuzymabem lub cetuksymabem. U pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynib, gefitynib czy afatynib.

W II linii leczenia zaleca się terapię opartą na docetakselu, pemetreksedzie, erlotynibie lub kryzotynibie. Pemetreksed w ramach II linii leczenia można zastosować u chorych na NDRP niepłaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR zalecane są jedynie u pacjentów z mutacją w genie EGFR, natomiast kryzotynib u pacjentów z rearanżacją genu ALK.

Skuteczność kliniczna

I linia leczenia

ERL vs GEF (OPTIMAL i NEJ002)

Ze względu na brak badań oceniających skuteczność erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, zostało przedstawione porównanie dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Ocenę skuteczności erlotynibu względem gefitynibu wykonano w oparciu o wyniki pośredniego porównania badań OPTIMAL i NEJ002. Do oceny PFS zostały przeprowadzone dwa porównania, różne ze względu na przyjęte okresy obserwacji. Zarówno w porównaniu wyników dla 15,6 m-cy stosowania ERL i 17,0 m-cy stosowania GEF oraz kolejno dla 19,8 i 23,5 m-cy wykazano, że ERL istotnie statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby względem GEF, niezależnie od tego, dane z których okresów obserwacji zostały uwzględnione. Pośrednie porównanie wyników ERL oraz GEF nie wykazało istotnie statystycznie różnic w uzyskaniu obiektywnej, całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

ERL vs CHT (OPTIMAL i EURTAC)

W AKL wnioskodawcy, w oparciu o wyniki dwóch badań klinicznych: EURTAC i OPTIMAL dodatkowo opisano skuteczność kliniczną ERL w porównaniu z chemioterapią, w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR. Wyniki badania OPTIMAL zostały przedstawione w pośrednim porównaniu z wynikami badania NEJ002, w związku z tym zostały opisane tylko wyniki badania EURTAC. Przy ocenie czasu przeżycia całkowitego, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą ERL a grupą CHT. PFS był znamienne dłuższy w grupie z erlotynibem w porównaniu z chemioterapią wśród pacjentów rasy kaukaskiej. Wyniki dla subpopulacji pacjentów z NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak wskazują na istotnie statystycznie dłuższy PFS w grupie przyjmującej ERL. Szansa wystąpienia rocznego oraz 2-letniego przeżycia bez progresji choroby była w grupie ERL większa od szansy w grupie chemioterapii, zaś wyniki były istotne statystycznie. Pomiedzy ERL a CHT nie odnotowano znamienych różnic pod kątem częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Natomiast znamienne częściej w grupie erlotynibu w porównaniu z chemioterapią obserwowano PR oraz SD.

ERL vs GEF (Lim 2014)

W badaniu Lim 2014 oceniono czas przeżycia całkowitego (OS), który została osiągnięty tylko w grupie GEF i wyniósł 24,5 miesiąca. Różnica w PFS nie była istotna statystycznie i wynosiła 14,5 miesiąca w grupie ERL i 11,7 miesiąca GEF. W badaniu Lim 2014 90,0% z grupy ERL oraz 76,6% z grupy GEF pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Dalsze linie leczenia

ERL vs GEF (Kim 2012)

Do AKL oceniającej skuteczność ERL vs GEF u pacjentów z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii włączono badanie Kim 2012. Pacjenci z potwierdzoną mutacją genu EGFR stanowili jedynie 34,6% (8 osób z grupy ERL oraz 9 z grupy GEF). Wśród nich u większości odnotowano odpowiedź na leczenie (kolejno 62% i 66%). W całej populacji badania Kim 2012 całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie uzyskało prawie 40% osób z grupy ERL oraz 48% osób z grupy GEF, natomiast progresję choroby odnotowano u kolejno 31% i 25%. Obiektywna odpowiedź na leczenie została odnotowana przez prawie 40% pacjentów przyjmujących ERL oraz 48% przyjmujących GEF. Zgodnie z wynikami badania Kim 2012 dla wszystkich pacjentów z, niezależnie od występowania mutacji EGFR i niezależnie od podtypu histologicznego, uzyskany PFS wyniósł 3,1 miesiąca w grupie ERL oraz 4,9 w grupie GEF, jednocześnie w obu grupach nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego (OS).

Badanie jednoramienne (Castro 2013)

W populacji włączonej do badania Castro 2013 liczba osób z potwierdzoną mutacją genu EGFR i przyjmujących w II lub III linii leczenia erlotynib wyniosła 20. Osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 47 miesięcy, mediana czasu przeżycia po zakończeniu leczenia erlotynibem wyniosła 14 miesięcy. Kontrolę choroby w badaniu Castro 2013 wykazano u 65,0% chorych, w tym u 15,0% wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, a u 50,0% chorych raportowano chorobę stabilną. U 35,0% chorych odnotowano progresję choroby.

Analiza bezpieczeństwa

I linia leczenia

ERL vs GEF (OPTIMAL i NEJ002)

Ze względu na brak badań oceniających skuteczność erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, przeprowadzono porównanie dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Ocenę bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu wykonano w oparciu o wyniki porównania pośredniego badań OPTIMAL i NEJ002. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 92,8% pacjentów przyjmujących ERL oraz u 94,7% z grupy GEF. Nie odnotowano różnic istotnie statystycznie między grupami ERL/GEF vs CHT oraz między ERL i GEF w porównaniu pośrednim. Liczba zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. była istotnie statystycznie niższa w grupach ERL/GEF, niż w grupach CHT. Porównanie pośrednie wykazało brak znamienych różnic między ERL a GEF dla częstości występowania ZN w stopniu 3. i 4. Dodatkowo w badaniu OPTIMAL odnotowano 2 przypadki ciężkich ZN związanych z leczeniem w grupie ERL, a u 87% pacjentów przyjmujących ERL wystąpiły ZN związane z leczeniem.

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych w badaniu OPTIMAL, u pacjentów przyjmujących ERL najczęściej obserwowano występowanie wysypki, infekcji, biegunki oraz zapalenia jamy ustnej, natomiast w badaniu NEJ002 wśród osób przyjmujących GEF najczęściej odnotowywano niedokrwistość, biegunki oraz wysypki. W wyniku przeprowadzenia porównania pośredniego, istotne statystycznie różnice między ERL i GEF odnotowano dla neutropenii w stopniu 3. i 4., trombocytopenii ogółem, niedokrwistości ogółem, wymiotów ogółem (wszystkie na korzyść ERL).

ERL vs CHT (EURTAC i OPTIMAL)

W badaniach EURTAC oraz OPTIMAL przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia ERL oraz CHT. Wyniki badania OPTIMAL zostały przedstawione w pośrednim porównaniu z wynikami badania NEJ002, w związku z tym poniżej zostały opisane tylko wyniki badania EURTAC.

U prawie wszystkich pacjentów z badania EURTAC odnotowano występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Znaczną większość stanowiły ZN związane z zastosowanym leczeniem. Istotnie statystycznie różnice między grupą ERL i CHT, na korzyść wnioskowanej terapii, odnotowano dla ZN w stopniu nasilenia 3. i 4.

Wśród pacjentów stosujących CHT istotnie częściej występowało zmęczenie w stopniu nasilenia 3. i 4. oraz anemia w stopniu 1. i 2. Wystąpienie wysypki w stopniu 3. i 4. odnotowano jedynie w grupie ERL u 13% pacjentów, natomiast neutropenia wystąpiła tylko wśród stosujących CHT (u ok. 20%). Między pozostałymi ZN nie było znamienych różnic między grupami.

Dalsze linie leczenia

ERL vs GEF (Kim 2012)

W badaniu Kim 2012 przeprowadzono analizę profilu bezpieczeństwa stosowania erlotynibu i gefitynibu dla wszystkich pacjentów włączonych do próby. Zgodnie z publikacją odnotowano 3 zgony, których powodem było zapalenie płuc (1 grupie ERL i 2 w grupie GEF). Wśród zdarzeń niepożądanych najwięcej odnotowano przypadków wysypki, 72,9% w grupie ERL oraz 62,5% w grupie GEF, biegunki, kolejno 35,4% vs 33,3%. Większość odnotowanych ZN wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania erlotynibu (Tarceva) w:

- I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR,
- leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii.

I linia leczenia

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ERL w wariantcie bez RSS w 50-miesięcznym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) droższe od stosowania GEF o

w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

II linia leczenia

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ERL w wariacie bez RSS w 21-miesięcznym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) droższe od stosowania GEF o

Przy kosztach oszacowanych w analizie podstawowej, wnioskodawca oszacował CZN, przy której koszt erlotynibu zrównuje się z kosztami komparatora na 1 350,00 zł za opakowanie 25 mg, 5 400,00 zł za opakowanie 100 mg oraz 8 100,00 zł za opakowanie 150 mg (ceny wszystkich prezentacji zależą od tej samej wartości ceny za mg).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, finansowania ze środków publicznych erlotynibu (produkt leczniczy Tarceva) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR (I i II linia leczenia).

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva we wnioskowanym wskazaniu w I linii leczenia, w wariacie niewuwzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym”. W wariacie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji spadną

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva we wnioskowanym wskazaniu w II linii leczenia, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariacie niewuwzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia W wariacie uwzględniającym RSS roczne wydatki NFZ, w I roku refundacji

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zagraniczne instytucje (PBAC, NICE, HAS, CADTH i SMC) oceniające zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva, wydały pozytywne rekomendacje wobec stosowania erlotynibu. Poniższe rekomendacje dotyczą szerszego, niż wnioskowane wskazanie, tj. I i II linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją EGFR.

12. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

| | |
|----------------|---|
| ChPL Tarceva | Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva 25 mg tabletki powlekane (18.12.2013 r.). |
| Jassem 2014 | Jassem J., Biernat W., Bryl M. i in. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82: 133–149 |
| PTOK 2013 | Krzakowski M., Warzocha K. et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. <i>Via Medica</i> , Gdańsk 2013. |
| KRN 2012 | Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. http://85.128.14.124/krn/ (dostęp 29.05.2015) |
| Szczeklik 2014 | Gajewski P. <i>Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014</i> , s. 1353-1382. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014. |

Rekomendacje kliniczne

| | |
|-----------|--|
| ESMO 2014 | Reck M., Popat S., Reinmuth N. i in., Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2014, 25(Suppl.3): iii27–iii39 |
| NCCN 2015 | Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer (NCCN Guidelines Version 3.2015, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (dostęp 29.05.2015) |
| NCI 2014 | National Center Institute, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment, Stage IIIB NSCLC Treatment, Stage IV NSCLC Treatment. http://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/all (dostęp 29.05.2015) |
| PTOK 2013 | Krzakowski M., Warzocha K. et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. <i>Via Medica</i> , Gdańsk 2013. |

Badania pierwotne

| | |
|-------------|--|
| EURTAC | Rosell R., Cacereny E., Gervais R., i in., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, <i>The Lancet Oncology</i> 2012, 13 (3) (pp 239-246) |
| OPTIMAL | Chen G., Feng J., Zhou C., Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC), <i>Annals of Oncology</i> 2013. 24 (6) (pp 1615-1622) |
| | Zhou C., Wu Y.L., Chen G., i in., Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study, <i>Lancet Oncol.</i> 2011, 12(8):735-42 |
| | Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., i in., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. <i>N Engl J Med.</i> 2010, 362: 2380-2388 |
| NEJ002 | Inoue A., Kobayashi K., Maemondo M. i in., Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002), <i>Annals of Oncology</i> 2013, 24 (1): 54-59 Article Number: mds214 |
| Kim 2012 | Kim S.T. Uhm J.E. Lee J. i in., Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy, <i>Lung Cancer</i> 2012 75(1): 82-88 |
| Castro 2013 | Castro A.S., Parente B., Goncalves I. i in., Epidermal Growth Factor Recetor mutation study for 5 years, in a population of patients with non-small cell lung cancer, <i>Revista Portuguesa de Pneumologia</i> 2013 19(1): 7-12 |
| Shao 2013 | Shao Y-Y., Shau W-Y., Lin Z-Z. I in., Comparison of gefitinib and erlotinib efficacies as third-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer, <i>European Journal of Cancer</i> 2013, 49: 106-114 |

Lim 2014 Lim S., Lee J., Sun JM. I in., Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21, *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2014, 9(4): 506-11

Badania wtórne

Haspinger 2014 Haspinger E.R., Agustoni F., Torri V i in., Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014 doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.11.005. [Epub ahead of print]

Zhang 2014 Zhang W.-Q., Li T., Li H. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with/without EGFR-mutation: Evidence based on recent phase III randomized trials. *Medical Science Monitor* 2014, 20: 2666-2676

Analiza ekonomiczna

Lee 2014 Lee V., Schwander B., Lee V., Effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib versus gefitinib in first-line treatment of epidermal growth factor receptor-activating mutation-positive non-small-cell lung cancer patients in Hong Kong, *Hong Kong Medical Journal* 2014, 20 (3): 178-186

Thongprasert 2012 Thongprasert S. Tinmanee S. Permsuwan U., Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective, *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012 Mar;8(1): 53-61

Rekomendacje refundacyjne

HAS 2012 Haute Autorite se Sante, Transparency Committee, Opinion, TARCEVA 25 mg, film-coated tablet B/30, TARCEVA 100 mg, film-coated tablet B/30, TARCEVA 150 mg, film-coated tablet B/30, 6 czerwca 2012

NICE 2012 National Institute for Health and Care Excellence, Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer, *Technology appraisal guidance (no. 258) 2012*

PBAC 2013 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Erlotinib, tablets, 25 mg, 100 mg, 150 mg (as hydrochloride), Tarceva, lipiec 2013,

SMC 2011 Scottish Medicine Consortium Erlotinib 25, 100 and 150 mg film-coated tablets (Tarceva) No. (749/11), 09 December 2011

CADTH 2005 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation, Erlotinib, 6 grudnia 2006

HAS 2006 Haute Autorite se Sante, Transparency Committee, Opinion, TARCEVA 25 mg, film-coated tablet, TARCEVA 100 mg, film-coated table, TARCEVA 150 mg, film-coated tablet B/30, 15 marca 2006.

NICE 2012 National Institute for Health and Care Excellence, Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer, *NICE technology appraisal guidance (no. 162) 2012,*

PBAC 2007 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Erlotinib hydrochloride, film-coated tablets, 25 mg, 100 mg, 150 mg (base), Tarceva, listopad 2007

SMC 2006 Scottish Medicine Consortium Re-Submission erlotinib 100 and 150 mg film-coated tablets (Tarceva®) No. (220/05), 05 maja 2006.

Zorginstituut Nederland 2006 Pharmacotherapeutic report erlotinib (Tarceva®)
<http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/publications-in-english/2006/0602-erlotinib-tarceva-pharmacotherapeutic-report/0602-erlotinib-tarceva-pharmacotherapeutic-report/erlotinib+%28Tarceva%29+%28Pharmacotherapeutic+report%29.pdf>

Inne

MZ 2304015 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 23.2015)

Saijo 2010 Saijo N., Fukuoka M., Thongprasert S. i in., Lung cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Sep; 40 Suppl 1: i7-12

13. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR”; Wersja 1.1, [REDACTED]; [REDACTED]; Warszawa; 29 stycznia 2015;

Zał. 2. Analiza ekonomiczna „Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR”; Wersja 1.1, [REDACTED]; [REDACTED]; Warszawa, 5 lutego 2015;

Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR”; Wersja 1.2, [REDACTED]; [REDACTED]; Warszawa, 15 maja 2015;

Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna „Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR”; Wersja 1.1, [REDACTED]; [REDACTED]; Warszawa, 15 maja 2015 r.

Zał. 5. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Tarceva (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii”; Wersja 1.2, [REDACTED]; [REDACTED]; Warszawa; 15 maja 2015;

Zał. 6. Analiza ekonomiczna „Tarceva (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii”; Wersja 1.1, [REDACTED]; [REDACTED]; Warszawa, 5 lutego 2015;

Zał. 7. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Tarceva (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii”; Wersja 1.2, [REDACTED]; [REDACTED]; Warszawa, 15 maja 2015;

Zał. 8. Analiza racjonalizacyjna „Tarceva (erlotynib) w w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii”; Wersja 1.2, [REDACTED]; [REDACTED]; Warszawa, 15 maja 2015 r.