



## Rekomendacja nr 36/2011

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.

### **w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)”**

**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.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, przychyliła się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>2</sup>, 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. Prezes Agencji uważa, że w obecnych warunkach stan tak zapewni stosowanie przedmiotowej technologii w ramach programu zdrowotnego.

Równocześnie Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> odnośnie poniesienia przez płatnika publicznego kosztów testów genetycznych wyodrębniających subpopulację pacjentów, którym przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści (testy wykrywające mutację EGFR).

#### **Problem zdrowotny**

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne, stanowiące około 95% wszystkich raków płuca — drobnokomórkowy (ok. 15%), i rak niedrobnokomórkowy (NDRP), w którym wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczołowy (ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca), oraz rak wielkokomórkowy (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca).<sup>2</sup>

Podstawową cechą różnicującą nowotwory drobno- i niedrobnokomórkowe jest podatność na chemioterapię.



Raki niedrobnokomórkowe należą do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia.

Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się natomiast szczególnie szybkim wzrostem, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów oraz znaczną podatnością na chemioterapię, która stanowi podstawową metodę leczenia tego nowotworu.<sup>2</sup>

Rozpoznanie raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-UICC (International Union Against Cancer; UICC 2009), poprzez ocenę stanu:

- guza pierwotnego (cecha T); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoscopia, EUS (przezprzełykowa ultrasonografia), EBUS (endobronchial ultrasonography – przezoskrzelowa ultrasonografia);
- narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M); stosowane metody diagnostyczne to USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu (DRP- zawsze / NDRP - gdy podejrzenie kliniczne), scyntygrafia kości (DRP - planowane leczenie skojarzone / NDRP - podejrzenie kliniczne), obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, (DRP - planowane leczenie skojarzone / NDRP - nigdy w rutynowym postępowaniu), PET (positron emission tomography) - pozytonowa tomografia emisyjna, BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich.<sup>2</sup>

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, a także niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe), oraz czynników genetycznych.<sup>2</sup>

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych), ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył.<sup>2</sup> Choroba może również przebiegać bezobjawowo.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów.

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, stan sprawności pacjenta i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II, IIIA wynosi odpowiednio 50-70%, 30-50% i 10-30%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV), mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Zgodnie z uzyskanymi stanowiskami eksperckimi<sup>2</sup> następstwem NDRP jest przedwczesny zgon. Wskazano także niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie oraz obniżenie jakości życia, gdyż są to „następstwa zaawansowanego nowotworu złośliwego”.<sup>2</sup>

Liczebność populacji wnioskowanej

- Liczebność populacji określona w stanowiskach ekspertów<sup>2</sup>: w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (rak niepłaskonabłonkowy, mutacja aktywująca w genie kodującym EGFR), dotyczy około 50 chorych – liczba oszacowana na podstawie częstości występowania mutacji aktywującej w genie kodującym EGFR (około 10%), i liczby chorych poddanych chemioterapii pierwszej linii. Liczba nowych zachorowań na

niedrobnokomórkowego raka płuca w ciągu roku ok. to 300-400 chorych - dane na podstawie ogólnej liczby zachorowań podanej w biuletynie Nowotwory złośliwe w Polsce w roku 2008.

- Według informacji przekazanych przez Prezesa NFZ dotyczących populacji pacjentów leczonych z zastosowaniem erlotynibu (II rzut leczenia i terapia podtrzymująca), w latach 2009-2010 to odpowiednio 615 i 908 pacjentów.
- Oszacowanie populacji pacjentów wg. autorów analizy BIA dla erlotynibu w II rzucie choroby w scenariuszu prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym w I roku refundacji wynosi odpowiednio 805, 403, 1 774, w II roku refundacji 797, 399, 1 757 oraz w III roku refundacji 789, 395 i 1 739.

Erlotynib w leczeniu raka płuca (ICD C34- 34.9), znajduje się w wykazie substancji czynnych finansowanych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Zgodnie ze wspólnym stanowiskiem grupy ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii przyjętego podczas spotkania w dniu 26 lutego 2010 r. w sprawie „uaktualnienia zaleceń dotyczących systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej”, chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed, natomiast nie ma uzasadnienia stosowanie innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed-rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel-rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.<sup>2</sup>

Leczenie celowane w raku płuca: w leczeniu celowanym chorych na NDRP kliniczne zastosowanie znalazły inhibitory EGFR (gefitynib, erlotynib), oraz inhibitory angiogenezy. Nie ma wskazań do równoczesnego stosowania IKT EGFR i chemioterapii I linii w zaawansowanym NDRP. W przypadku mutacji genu *EGFR* leczenie IKT zarówno w I, jak i II linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. Rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii *EGFR* w komórkach nowotworu jest wątpliwa. Leczenie podtrzymujące z udziałem IKT wymaga dalszych badań.<sup>2</sup>

Polska Unia Onkologii (2009), w zaleceniach postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w nowotworach złośliwych wskazuje, że u wybranych chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (ponowne zastosowanie pierwotnego schematu, docetakselu, pemetreksedu lub erlotynibu). Leczenie to dotyczy wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszego leczenia.

Stosowanie pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia może dotyczyć chorych na nowotwór o histologii innej niż raka płaskonabłonkowego.

Stosowanie erlotynibu w przypadku niepowodzenia 1–2 schematów chemioterapii można rozważyć u chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu, oraz chorych ze zwiększoną liczbą kopii genu *EGFR* ocenioną w badaniu fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridisation*). Oba wymienione czynniki mają związek z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi i wydłużenia przeżycia. Dodatkowymi czynnikami molekularnymi, które można uwzględnić w kwalifikacji do leczenia erlotynibem, są ujemne reakcje immunohistochemiczne białka EGFR (nieskuteczność leku), i obecność mutacji genu EGFR (wyższy odsetek odpowiedzi przy niepewnym wpływie na przeżycie).<sup>2</sup>

## Opis wnioskowanego świadczenia

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 nieklinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci.<sup>3</sup>

Zarejestrowane wskazania do stosowania erlotynibu<sup>3</sup>:

### 1. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC):

- Erlotynib jest wskazany w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.
- Erlotynib jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).<sup>3</sup>

### 2. Rak trzustki:

- Produkt Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami.

Erlotynib jest zarejestrowany w postaci tabletek powlekanych do stosowania raz na dobę.<sup>3</sup>

Wskazanie, którego dotyczy wniosek Ministra Zdrowia to II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.<sup>2</sup>

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia w korespondencji z dnia 26 kwietnia 2011 r. przekazał dane dotyczące liczby leczonych pacjentów, kosztów leczenia erlotynibem: w 2009 roku leczono ■■■ pacjentów za kwotę ok. ■■■ PLN; w 2010 odpowiednio ■■■ pacjentów za kwotę ■■■ PLN. W zestawieniu nie precyzuje się udziału substancji czynnych w poszczególnych rzutach leczenia choroby tym samym trudno jest określić, jaki odsetek każdej z nich dotyczy I, II czy leczenia podtrzymującego.<sup>2</sup>

## Odniesienie się do zapisów proponowanego zleceniem MZ programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w zakresie związanym z przedmiotową technologią

Rekomendując finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej, erlotynib (Tarceva®) w II linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, Prezes widzi potrzebę podkreślenia, co następuje:

- Kryteria włączenia do programu II linia leczenia (treść zapisu: Rozpoznanie gruczolakoraka oraz nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego). Zapisy ujęte w ChPL Tarceva nie precyzują preferowanego typu histologicznego NDRP. Wytyczne kliniczne wskazują typ histologiczny inny niż typ płaskonabłonkowy (rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy oraz typ nieokreślony tzw. NDRP NOS).
- Kryteria włączenia do programu II linia leczenia (treść zapisu: mutacja genu EGFR w eksonie 19 lub 21 (w przypadku braku możliwości oceny mutacji – zwiększona liczba kopii genu EGFR) potwierdzona). Zapis w ChPL Tarceva nie narzuca konieczności oznaczania mutacji aktywującej: „Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami w których nie stwierdzono ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR . W badaniach klinicznych, dotyczących stosowania erlotynibu w terapii II rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca nie stwierdzono jednoznacznie zależności pomiędzy występowaniem nadekspresji receptora EGFR a

raportowanymi wynikami klinicznymi. Pozwala to przypuszczać, że erlotynib wykazuje skuteczność kliniczną w populacji ogólnej chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, leczonych w ramach II linii terapii.

- Do programu włączeni mogą zostać wyłącznie pacjenci z PS 0-1, tymczasem wytyczne m.in. Polskiej Grupy Ekspertów wskazują na możliwość zastosowania monoterapii u wybranych pacjentów z PS 2.
- Kryteria włączenia do programu II linia leczenia ChPL Taceva- w punkcie 4.2. Dawkowanie i sposób podania znajduje się zapis dotyczący stosowania erlotynib u palaczy tytoniu, gdzie wskazuje się na zmniejszoną ekspozycją na lek w tej grupie pacjentów. Brak odniesienia do tego zagadnienia w przedstawionym programie terapeutycznym.
- Zgodnie z zapisami programu (pkt 3.2.4. Ocena odpowiedzi; 4. Monitorowanie programu), konieczne jest uruchomienie rejestru raka płuca tzw. SMPT – Niedrobnokomórkowy Rak Płuca, udostępnionego za pomocą aplikacji internetowej przez oddziały wojewódzkie NFZ. Jest to punkt programu, za który odpowiedzialny będzie NFZ. W przesłanej opinii NFZ do projektu programu, Fundusz nie odniósł się do tej kwestii.
- Program zakłada wyłączenie pewnych substancji z katalogu chemioterapii i włączenie ich do finansowania w ramach programu zdrowotnego. Są to dwa odrębnie kontraktowane przez NFZ zakresy świadczeń, które mają odrębne umowy z płatnikiem. Ze względu na znaczne kwoty wskazywane w analizach wpływu na budżet przeznaczane na leczenie pacjentów z NDRP może istnieć konieczność przesunięć finansowych w ramach budżetów przeznaczanych przez NFZ na kontraktowanie tych świadczeń. Może to również spowodować ograniczenie dostępności pacjentów do leczenia w ramach programów zdrowotnych. W swojej opinii do programu Fundusz nie odniósł się do tej kwestii.<sup>2</sup>

Ponadto, Prezes Agencji przychyliła się do uwag Prezesa NFZ, iż brak jest jasnych kryteriów kwalifikujących pacjentów do leczenia danym produktem leczniczym w określonym rzucie leczenia, co oznacza, iż nie określono, co stanowi podstawę podjęcia decyzji dotyczącej wyboru danej opcji terapeutycznej. W opisie programu nie zostało również doprecyzowane, co oznacza I i II linia leczenia, czy uwzględnia się stosowane wcześniej schematy lekowe finansowane w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii*.

### **Efektywność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano wiarygodnych badań klinicznych, umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania erlotynibu w analizowanym wskazaniu względem wybranych komparatorów, tj. docetakselu, pemetreksedu.

Uznano, że możliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego stosowania erlotynibu i docetakselu, jeśli założymy, że podanie placebo jest równoznaczne z zastosowaniem leczenia objawowego (*Best Supportive Care*); przy uwzględnieniu powyższego założenia będzie również możliwe przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego erlotynibu i pemetreksedu.

- porównanie pośrednie erlotynibu z docetakselem

Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej erlotynibu stosowanego w dawce 150 mg/dobę z docetakselem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> za pomocą wspólnego komparatora (placebo = BSC), było możliwe w przypadku dwóch punktów końcowych, tj.:

- czasu przeżycia całkowitego (wynik przeprowadzonego porównania pośredniego wskazał na brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy terapią erlotynibem w dawce 150 mg/dobę, a stosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB/IV stadium zaawansowania, oraz

- ryzyka zgonu w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia (również wskazano na brak znamiennej różnicy między analizowanymi opcjami terapeutycznymi).

Należy zauważyć, że do badania Sheperd 2005 byli włączani również chorzy z gorszym rokowaniem w stanie ogólnym ECOG 3. Natomiast w badaniu Sheperd 2000 mogli wziąć udział pacjenci w stanie ogólnym ECOG 0-2. Różnice te mogą wpływać na uzyskane w obu badaniach wyniki.

- porównania erlotynibu z pemetreksedem

- porównanie bezpośrednie (Vamvakas 2010): Wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy dostępne są tylko w postaci plakatu konferencyjnego z ACSO 2010 (Vamvacas 2010) stąd mają ograniczone zastosowanie z uwagi na nieweryfikowalny poziom wiarygodności.<sup>2</sup>

- porównanie bezpośrednie (Hong 2010): Do retrospektywnego, jednośrodkowego badania klinicznego (Hong 2010) włączono chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB/IV stopniu zaawansowania, u których doszło do niepowodzenia leczenia po wcześniejszej chemioterapii. Chorzy otrzymywali ERL w dawce 150 mg/dobę lub PEM w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.

Oszacowane za pomocą metody estymacji punktowej wartości HR (metoda Poissona), dla czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wskazały na statystycznie istotną różnicę między analizowanymi opcjami terapeutycznymi na korzyść ERL odpowiednio 21,5 vs 5,6 m-ca (HR=0,20 (95%CI: 0,6-0,63); p<0,05), oraz 4,4 vs 1,7 m-ca (HR=0,30 (95%CI: 0,13-0,72); p<,001). Porównanie odsetka obiektywnych odpowiedzi na zastosowane leczenie wykazało brak znamiennej różnicy pomiędzy produktami. Jedynie w przypadku porównania parametru określanego jako kontrola choroby, definiowanego (według RECIST), jako suma odsetka uzyskanych odpowiedzi oraz odsetka stabilizacji choroby, raportowano znamienne różnicę między grupami na korzyść terapii erlotynibem (50,0% vs 5,3%; p <0,01).

W badaniu przeprowadzono również analizę zależności czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czynników prognostycznych. Wykazano, że w porównaniu z pemetreksedem stosowanie erlotynibu wiąże się ze znamienym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych:

- na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii niepłaskonabonkowej (p<0,01);
- palących tytoń w przeszłości lub obecnie (p=0,02);
- chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej ECOG 0-1 (p<0,01).

Należy zaznaczyć, że wyniki uzyskane w niniejszym badaniu charakteryzują się niską wiarygodnością ze względu na ograniczenia samej próby klinicznej, przeprowadzonej bez randomizacji i obejmującej bardzo małą liczbę pacjentów, nieprzekraczającą 20 osób w każdej w grup.<sup>2</sup>

- porównanie podwójne pośrednie erlotynibu z pemetreksedem

Z powodu braku prospektywnych, randomizowanych i wiarygodnych badań klinicznych porównujących efekty kliniczne ERL z PEM stosowanych w analizowanej populacji pacjentów, a także braku pełnych wyników badania Vamvacas 2010 zdecydowano się na przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego na podstawie wyników: badania Sheperd 2005 porównującego bezpośrednio ERL z PL, badania klinicznego Sheperd 2000 bezpośrednio porównującego DOC z BSC (przy założeniu, że podanie PL jest równoznaczne z zastosowaniem BSC), oraz badania Hanna 2004 porównującego efekty kliniczne DOC z PEM. Wspólnym komparatorem dla porównania ERL z PEM były wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej ERL z DOC.

Podwójne porównanie pośrednie obu opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu w zakresie skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone w odniesieniu do tych punktów końcowych, które były identycznie definiowane oraz w sytuacji wystarczającej ilości danych niezbędnych do wykonania obliczeń.<sup>2</sup>

Wynik podwójnego porównania pośredniego wskazał na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego. Oszacowane ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia badania również wskazało na brak znamiennej różnicy pomiędzy terapią erlotynibem a stosowaniem

pemetreksedu w populacji chorych na zaawansowanego/przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło wcześniej do niepowodzenia leczenia cytotoksycznego.<sup>2</sup>

### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, wynikających z zastosowania leku, należały: wysypka (75%) i biegunka (54%).<sup>3</sup>

W większości przypadków były to reakcje w 1. lub 2. stopniu nasilenia, które dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały z częstością odpowiednio 9% i 6%. Każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez ok. 1% pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6% i 1% pacjentów. W badaniu Sheperd 2005, mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni.<sup>3</sup>

Działania niepożądane występujące z większą częstością ( $\geq 3\%$ ) u pacjentów leczonych produktem Tarceva<sup>®</sup> niż w grupie PL w badaniu Sheperd 2005 i występujące u co najmniej 10% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Tarceva<sup>®</sup> to: zakażenia, jadłowstręt, zapalenie spojówki i rogówki, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, wysypka, świąd, suchość skóry, zmęczenie.<sup>2,3</sup>

Informacje z raportu:

- porównanie z docetakselem

Przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa ERL z DOC w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> było możliwe dla następujących punktów końcowych: częstość występowania nudności, wymiotów, biegunki, infekcji oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej o jakimkolwiek stopniu nasilenia. Porównano również ryzyko wystąpienia anemii o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz ryzyko zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych zastosowanego leczenia (w obu badaniach przyczyną zgonu było zapalenie płuc).

Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi nie ma statystycznie istotnych różnic dla wymienionych punktów końcowych.<sup>2</sup>

Porównywane schematy leczenia charakteryzowały się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do toksyczności niehematologicznej. W ramach porównania pośredniego możliwe było określenie ryzyka wystąpienia jedynie siedmiu powyższych efektów, w wyniku czego uzyskano niepełne dane odnośnie porównania profilu bezpieczeństwa analizowanych leków.<sup>2</sup>

Zastosowanie docetakselu wiąże się z ryzykiem wystąpienia toksyczności hematologicznej typowej dla leków cytotoksycznych, w przeciwieństwie do erlotynibu, który wykazuje inny mechanizm działania przeciwnowotworowego.<sup>2</sup>

- porównanie z pemetreksedem

Ocena bezpieczeństwa stosowania erlotynibu w dawce 150 mg/dobę w bezpośrednim porównaniu z pemetreksedem wykazała, że w porównaniu z pemetreksedem stosowanie erlotynibu wiąże się ze znamienne mniejszym ryzykiem wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych o 2. stopniu nasilenia, takich jak: leukopenia, neutropenia oraz anemia. Nie wykazano natomiast znamienych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trombocytopenii o 2. stopniu nasilenia oraz ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej.

Kolejne bezpośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa erlotynibu oraz pemetreksedu wykazało znamienne wyższe ryzyko wystąpienia biegunki oraz zaburzeń skórnych o charakterze wysypki, świądu, suchości oraz zmian trądzikopodobnych w grupie chorych otrzymujących erlotynib. Nie raportowano statystycznie istotnych różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do toksyczności hematologicznej, a także ryzyka wystąpienia: zmęczenia, jadłowstrętu, nudności lub wymiotów, zaparc, zapalenia jamy ustnej, obrzęków oraz infekcji.<sup>2</sup>

Przeprowadzenie porównania podwójnego pośredniego pomiędzy erlotynibem a pemetrekse dem stosowanymi w ramach chemioterapii II lub kolejnego rzutu w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, było możliwe w przypadku punktów końcowych takich, jak: częstość występowania nudności, wymiotów, biegunki, a także częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej o jakimkolwiek stopniu nasilenia.<sup>2</sup>

Przeprowadzone podwójne pośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa erlotynibu oraz pemetrekse du wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi produktami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymiotów, biegunki oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Stwierdzono natomiast, że w porównaniu z pemetrekse dem, stosowanie erlotynibu wiąże się ze zniaczenie mniejszym ryzykiem wystąpienia nudności o jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=0,45; 95%CI: 0,25 - 0,84; p=0,0118).<sup>2</sup>

Akceptowalny profil bezpieczeństwa, a także skuteczność erlotynibu w terapii II rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca potwierdzono w szeregu badań nierandomizowanych, przeprowadzonych bez grupy kontrolnej, zarówno fazy II, III, jak i IV.

W międzynarodowym badaniu IV fazy potwierdzono zarówno dobrą skuteczność, jak i niską toksyczność erlotynibu stosowanego w dużej i heterogennej populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W badaniu nie zaobserwowano nieoczekiwanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem erlotynibu, a większość raportowanych działań niepożądanych miało nasilenie nieznaczne do umiarkowanego.<sup>2</sup>

Należy podkreślić, że zastosowanie erlotynibu nie powoduje typowych objawów mielotoksycznych towarzyszących standardowej chemioterapii, takich jak: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia lub niedokrwistość.<sup>2</sup>

Podsumowując, autorzy analiz stwierdzają, że erlotynib stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszego leczenia cytotoksycznego, a korzyści kliniczne wynikające z jego zastosowania znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych. Dodatkową zaletą erlotynibu jest doustna forma stosowania, co w porównaniu do docetakselu lub pemetrekse du podawanych w postaci wlewów dożylnych, wpływa na poprawę komfortu leczenia i jakości życia pacjentów.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

W analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego nie stwierdzono różnic w efektywności wyrażonej, jako zdyskontowane zyskane lata życia dla porównania erlotynibu z pemetrekse dem, jak i docetakselem. Stwierdzono natomiast różnice w zyskanych latach życia w pełnym zdrowiu (QALY).

Dla porównania erlotynibu z pemetrekse dem było to ■■■ QALY, a dla porównania z docetakselem było to ■■■ QALY w perspektywie 3 lat. Różnice te wynikają głównie z mniejszej ilości działań niepożądanych (obniżających jakość życia), dla grupy pacjentów leczonych erlotynibem.<sup>2</sup>

Oszacowano zdyskontowane koszty poszczególnych terapii w horyzoncie 3 letnim w przeliczeniu na jednego pacjenta na poziomie ok. ■■■ PLN dla erlotynibu; ok. ■■■ PLN dla pemetrekse du oraz ok. ■■■ PLN dla docetakselu.<sup>2</sup>

Według oszacowań wnioskodawcy erlotynib dominuje nad pemetrekse dem oraz docetakselem (jego stosowanie jest bardziej użyteczne (daje więcej QALY) i jednocześnie tańsze).<sup>2</sup>

Należy zauważyć, że w odniesieniu do szacowania kosztów i efektów docetakselu posłużono się założeniami innymi niż dla porównania z pemetrekse dem. Istnieje możliwość, że założenia dotyczące docetakselu są obciążone większą niepewnością.

Wyniki analizy probabilistycznej charakteryzują się dużą rozbieżnością wyników dla współczynników efektywności kosztowej, co może świadczyć o dużej niepewności wyników. Dla porównania erlotynibu z pemetrekse dem wnioskowanie ICUR waha się od ■■■ PLN/QALY do ■■■ mln PLN/QALY (wnioskowanie zostaje zachowane – erlotynib jest skuteczniejszy i tańszy – w praktyce dla takich



sytuacji nie podaje się wartości ICUR – przytoczono ją informacyjnie dla zobrazowania skali niepewności). Dla porównania leczenia erlotynibem z leczeniem docetakselem ICUR waha się od ■ PLN (docetaksel zdominowany przez erlotynib) do wartości ■ PLN/QALY (koszt uzyskania jednego roku życia w pełnym zdrowiu wynosiłby ■ złotych).<sup>2</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

W analizie podmiotu odpowiedzialnego oszacowano, że wydatki związane z nowym scenariuszem (finansowaniem w ramach programu terapeutycznego), będą dokładnie takie same, jak te w przypadku aktualnego finansowania dla wszystkich kategorii kosztowych. Koszty inkrementalne dla wszystkich kategorii wynosiły według oszacowania ■. Również końcowa różnica kosztów była równa ■. Wniosek z analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny jest taki, że zmiana sposobu finansowania nie wpłynie w żadnym stopniu na zmianę wydatków ponoszonych na leczenie.

W przypadku scenariusza minimalnego oszacowano oszczędności związane ze zmianą sposobu finansowania wynoszące od ■ PLN w pierwszym roku do ■ PLN w trzecim roku finansowania. W przypadku scenariusza maksymalnego oszacowano wzrost wydatków związany ze zmianą sposobu finansowania od ■ PLN w pierwszym roku do ■ w trzecim roku.

Według scenariusza alternatywnego w pierwszym roku nastąpi wzrost kosztów o około ■ PLN, a następnie spadek w dwóch kolejnych latach o ■ PLN i ■ PLN. W analizie podmiotu odpowiedzialnego znajduje się komentarz, według którego takie oszczędności będą wiązały się z niższym efektem zdrowotnym i według oszacowań analizy wzrostem liczby przedwczesnych zgonów o 76 (od 47 do 137).<sup>2</sup>

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

American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2010), "Clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non–small-cell lung cancer", uważa, że w I linii terapii (Rekomendacja A7), erlotynib (lub gefitynib), nie powinny być powszechnie stosowane w I linii leczenia w połączeniu z chemioterapią standardową. Dostępne dowody nie pozwalają rekomendować tego rodzaju terapii.

Natomiast w II linii terapii (rekomendacja B1), docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetreksed są rekomendowane w leczeniu II linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu standardowej terapii opartej na pochodnych platyny.<sup>2</sup>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2011), wydał dla I linii terapii pozytywną rekomendację w leczeniu nowotworu innego niż płaskonabłonkowy po potwierdzeniu mutacji EGFR (rekomendacja kategorii 1: wysoko oceniane dowody naukowe (RTC)- uzgodnione stanowisko NCCN). Natomiast dla II linii terapii erlotynib jest rekomendowany w monoterapii:

- do leczenia pacjentów ze stopniem sprawności 0-2 (kategoria rekomendacji 2B: dowody naukowe o mniejszej sile, niezgodnione stanowisko NCCN);
- do leczenia pacjentów ze stopniem sprawności 3-4, ale po potwierdzeniu mutacji EGFR erlotynib wykazuje przewagę nad BSC, istotnie statystycznie poprawia przeżycie i czas do progresji.<sup>2</sup>

European Society for Medical Oncology (ESMO), (Clinical Practice Guidelines Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2010, Clinical recommendations Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up 2009)<sup>2</sup>, wskazuje, że mutacja aktywująca (w eksonie 19, 21), jest czynnikiem predykcyjnym dla uzyskania odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji dla inhibitorów kinaz tyrozynowych: gefitynibu i erlotynibu zgodnie z wynikami kilku badań klinicznych. Częstość mutacji EGFR w populacji kaukaskiej oceniana jest na ok. 10%. Wyższa częstość notowana jest u osób niepalących, osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego, u pacjentów z rakiem gruczołowym i u kobiet.<sup>2</sup>

W I linii terapii leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (erlotynib, gefitynib), jest rekomendowane, jako opcja dla pacjentów. Na chwilę obecną nie rekomenduje się innych markerów molekularnych (poza oznaczeniem mutacji opisanym powyżej), do wykorzystania w podejmowaniu decyzji o leczeniu erlotynibem lub gefitynibem. Dla pacjentów z zaawansowaną chorobą w stanie sprawności 3-4 rekomendowana jest BSC. Dopuszcza się leczenie inhibitorami EGFR pacjentów w stanie sprawności 3 z potwierdzoną mutacją EGFR.<sup>2</sup>

W II linii terapii rekomendowane jest podanie erlotynibu lub gefitynibu pacjentom w stanie sprawności 0-2.<sup>2</sup>

National Cancer Institute (NCI, 2011), w publikacji "Epidermal Growth Factor Inhibitors in Patients with NSCLC EGFR Mutations" informuje, że wybrani pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania terapii inhibitorami EGFR-TKI. W wielośrodkowym badaniu III fazy porównującym gefitynib do schematu karboplatyna i paklitaksel u pacjentów w I linii leczenia rasy azjatyckiej, którzy nigdy nie palili lub nie palili przez wiele lat (badanie IPASS), gefitynib wykazał wyższą skuteczność w stosunku do schematu karboplatyna i paklitaksel.

Możliwość przeniesienia tych wyników na populacje inne niż azjatyckie, częstość występowania mutacji EGFR oraz skuteczność pozostałych inhibitorów EGFR w tych populacjach są nieustalone ze względu na dodatkowe czynniki środowiskowe lub molekularne, które mogą zmodyfikować korzyści z zastosowania inhibitorów EGFR-TKI w innych populacjach.<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Haute Autorite de Sante w marcu 2006 roku rekomendowała wpisanie erlotynibu na listę leków refundowanych i/lub na listę leków zatwierdzonych do stosowania w lecznictwie zamkniętym, w przypadku chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których podano wcześniej co najmniej jeden schemat chemioterapii (poziom finansowania 100%).<sup>2</sup>

National Institute for Health and Clinical Excellence - w listopadzie 2008 roku brytyjska agencja zarekomendowała stosowanie erlotynibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc, u których doszło do niepowodzenia leczenia po zastosowaniu chemioterapii, jako alternatywę dla leczenia docetakselem w sytuacji, gdy koszt leczenia będzie porównywalny. Erlotynib nie jest zalecany u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie mogą być leczeni docetakselem i u których doszło do niepowodzenia leczenia po zastosowaniu chemioterapii. Nie jest zalecany również u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia po zastosowaniu dwóch schematów chemioterapii, w tym jednego z zastosowaniem docetakselu. Rekomendację aktualizowano w czerwcu 2010 roku.<sup>2</sup>

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee w marcu 2006 roku wydał negatywną rekomendację odnośnie zastosowania erlotynibu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca pacjentów wcześniej leczonych za pomocą chemioterapii. W uzasadnieniu podano, że nie udowodniono skuteczności klinicznej erlotynibu porównywalnej do skuteczności docetakselu oraz opłacalności w porównaniu do leczenia wspomagającego. W listopadzie 2007 roku PBAC zarekomendował finansowanie erlotynibu ze środków publicznych, zalecając jednocześnie przeprowadzenie negocjacji w odniesieniu do kosztów leczenia. W marcu 2008 roku erlotynib został wpisany na listę leków finansowanych ze środków publicznych.<sup>2</sup>

Scottish Medicines Consortium w maju 2006 roku wydało pozytywną rekomendację odnośnie zastosowania erlotynibu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do niepowodzenia leczenia za pomocą przynajmniej jednego schematu chemioterapii.<sup>2</sup>

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15 czerwca 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-277/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub

sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib), uzupełnione pismem z dnia 9 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-347/GB/10), 5 stycznia 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-362/GB/11), oraz 16 marca 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-398/GB/11. Podstawą podjęcia działania w wyżej wymienionym zakresie jest art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz uzyskanie stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva®) erlotynib” (w drugiej linii leczenia).

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva®) erlotynib” w (w drugiej linii leczenia).
2. Raport AOTM-OT-0409 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego *erlotynib* (Tarceva®) – II linia leczenia, 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.