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 erlotynib (Tarceva®)" (w drugiej linii leczenia)

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".

Uzasadnienie

Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotynibu 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.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) – II linia leczenia" nr AOTM-OT-0409.

Problem zdrowotny

Rak płuca (kod ICD-10: C34–C34.9) jest nowotworem złośliwym pochodzącym z komórek nabłonkowych. Z uwagi na różny przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie, raki płuca najczęściej dzieli się na raki niedrobnokomórkowe (NDRP), stanowiące około 80% wszystkich nowotworów płuca, oraz raki drobnokomórkowe (około 20%). W grupie NDRP wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%) oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczołowy (około 40%) i wielkokomórkowy (około 10%). Podział ten znajduje uzasadnienie w odmiennym przebiegu klinicznym, podejściu terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od pozostałych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych i klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego

rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość).[2-8] Niniejsze stanowisko odnosi się wyłącznie do pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca.

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych) i 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 powierzchownego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.[2-8]

Rozpoznanie obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-UICC (z ang.: Tumour, Node, Metastasis - Union for International Cancer Control) 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; metody diagnostyczne: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET–KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, przezprzełykowa ultrasonografia i przezoskrzelowa ultrasonografia) oraz narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M; metody diagnostyczne: USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu, scyntygrafia kości, obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, PET, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich). W siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T i N, M1).[2-8]

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy głównie od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, w mniejszym stopniu jest związane z działaniem środowiskowych czynników fizycznych i chemicznych (np. azbest) oraz genetycznych. Rak płuca rozwija się najczęściej w dużych oskrzelach. Nowotwór może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej. Postać obwodowa występuje rzadziej i zwykle dotyczy raka o histologii gruczołowej. Przerzuty nowotworu pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności dotyczą drugiego płuca, wątroby, mózgu, kości, nadnerczy, szpiku kostnego, a także tkanki podskórnej.[2-8]

Rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów liczba zachorowań na raka płuca w Polsce w ostatnich latach wynosiła ok. 20 tys. (w tym 16 tys. u mężczyzn). Rak płuca występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (u mężczyzn w Polsce jest to najczęściej rozpoznawany nowotwór). Zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. U mężczyzn około 40% zachorowań i zgonów przypada na grupę wieku 45-64 lata, około 50-60% zachorowań i zgonów występuje w najstarszej grupie wieku. W populacji kobiet ponad 50% zachorowań występuje u kobiet w średnim wieku (44% zgonów). W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się zahamowanie wzrostu zachorowań na raka płuca, ale tendencja ta dotyczy wyłącznie mężczyzn.[2,9]

Nowotwory płuca są, wśród nowotworów złośliwych, pierwszą przyczyną zgonów u mężczyzn, a w latach 2007 i 2008 stały się również najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet (około 14% zgonów). Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę 1/3 zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11% u kobiet. W 2008 roku liczba zgonów z powodu raka płuca w Polsce wynosiła blisko 17 000 dla mężczyzn i ponad 5 600 dla kobiet. Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu tego nowotworu w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły w 2007 r. odpowiednio 61,7/100 tys. i 15,5/100 tys.[2,9]

Rokowanie chorych na NDRP jest ogólnie złe, co wynika głównie z powodu wykrywania nowotworu w zaawansowanym stadium i dynamiki rozwoju. Wskaźnik przeżyć 5-letnich ogółem (wszystkie stopnie zaawansowania) wynosi około 14%, przy czym istnieją zasadnicze różnice pod względem rokowania między poszczególnymi stopniami zaawansowania. W grupie chorych z nieleczonym przerzutowym NSCLC odsetek rocznych przeżyć wynosi 33% przy medianie przeżycia 4-5 miesięcy. Następstwami

choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy oraz przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.[2-4]

Obecna standardowa terapia

Wybór odpowiedniej metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest zależny od stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego pacjenta. Metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne, w uzasadnionych przypadkach kojarzone z innymi metodami leczenia takimi jak radio- lub chemio- terapia przed- lub pooperacyjna. Do leczenia operacyjnego kwalifikują się pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, u których w przeprowadzonej czynnościowej ocenie układu oddechowego i badaniu układu sercowo-naczyniowego nie stwierdzono przeciwwskazań.[2-8,10] 1-7,9

U około 60-70% chorych na NDRP wyjściowo stwierdza się nowotwór w stadium zaawansowanym – IIIB i IV, co uniemożliwia zastosowanie postępowania o założeniu doszczętnym. Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP (uogólnienie choroby lub miejscowe zaawansowanie z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych lub wnękowych i śródpiersiowych po przeciwległej stronie lub naciekaniem struktur śródpiersia lub obecnością satelitarnych przerzutów w obrębie tego samego płata) oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemioterapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzoskrzelowych.[2-8,10]

W przypadku chemioterapii I linii zaawansowanego NDRP - zalecanej u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń, u których ponadto możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie - obowiązują schematy 2-lekowe z zastosowaniem pochodnej platyny. U pozostałych chorych zaleca się zastosowanie terapii jednolekowej. Do chemioterapeutyków stosowanych w grupie chorych z NDRP należą, poza pochodnymi platyny, alkaloidy barwinka vinca minor, taksoidy, gemcytabina, izofosfamid, mitomycyna i winorelbina, jak również inhibitory kinazy tyrozynowej (EGFR).1,7 Leczenie prowadzone jest z założeniem paliatywnym – w celu zmniejszenia dolegliwości i objawów, poprawy jakości życia oraz wydłużenia czasu przeżycia.[2-8,10]

Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy w leczeniu pierwszej linii uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą co najmniej 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 (zaliczany do cytostatyków III generacji) lub pemetreksed (z grupy analogów kwasu foliowego), 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 intencją radykalną, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę.1,8 Wszystkie leki, wymienione wśród stosowanych w II linii leczenia, są obecnie finansowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Nie zaleca się stosowania leczenia III linii.[2-8,10]

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych, zarówno polskich (PTO 2010[12] , PTOK 2009[13], PUO 2009[14]), jak i światowych (np. ESMO 2010[15], IASLC 2010[16], EORTC/SIOG 2010[17], IPE 2008[18], NICE 2007[19], NCCN 2011[20]).

Opis świadczenia

Erlotynib (Tarceva®), lek z grupy farmakoterapeutycznej leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej, kod ATC: L01XE03,

Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor*, EGF) oraz jego receptor (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) zostały uznane za czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR (głównie w eksonach 19 i 21) w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i nasilającym proces powstawania przerzutów. Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR.

W modelach nieklinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i jej śmierci.[11]

Erlotynib 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. Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu.[11]

Zalecana dawka dobowa erlotynibu w NDRP wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Data wydania pierwszego pozwolenia na obrót na terenie Unii Europejskiej to 19 września 2005, numer pozwolenia EU/1/05/311/001.[11]

W projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca" przewidziano zastosowanie erlotynibu w drugiej linii leczenia NDRP. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia, z aktywującą mutacją EGFR-TK. Sama nadekspresja białka receptorowego nie jest wystarczającym wskazaniem. Aktualnie, erlotynib w leczeniu NDRP finansowany jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.[1]

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności klinicznej, w której zdecydowano się porównać erlotynib z wybranymi komparatorami: docetakselem i pemetreksedem. W analizie nie uwzględniono gefitynibu należącego, podobnie jak erlotynib, do inhibitorów EGFR, stanowiącego terpię II linii przewidzianą w projekcie programu terapeutycznego (jednak program ten nie był wcześniej podmiotom odpowiedzialnym znany).[1]

W przeglądzie systematycznym nie wykryto wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie erlotynibu z komparatorami, jedynie dla bezpośredniego porównania erlotynibu z pemetreksedem odnaleziono niewielkie badanie retrospektywne oraz jedno doniesienie konferencyjne (ASCO 2010). W tej sytuacji wykonano porównanie pośrednie erlotynibu z docetakselem (DOC) i podwójnie pośrednie porównanie z pemetreksedem (PEM). Porównanie z DOC nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i przeżycia jednorocznego. Jedynie w badaniu retrospektywnym wykazano przewagę erlotynibu nad PEM w zakresie kilku punktów końcowych, w tym w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 1,7 mies vs 4,4 mies). Rada Konsultacyjne uważa zarówno doniesienia konferencyjne, jak i porównania pośrednie za dowody o ograniczonej wiarygodności.[1]

Bezpieczeństwo stosowania

W ocenie bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych, w porównaniach bezpośrednich wykryto znamiennie wyższe ryzyko biegunki oraz zaburzeń skórnych o charakterze wysypki, świądu, suchości oraz zmian trądzikopodobnych w grypie erlotynibu. W porówaniach pośrednich nie wykryto różnic pomiędzy erlotynibem oraz docetakselem albo pemetreksedem, innych niż wynikające z mechanizmów działania leków (dla komparatorów: toksyczność hematologiczna typowa dla leków cytotoksycznych, typowe objawy mielotoksyczne towarzyszące standardowej chemioterapii: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia lub niedokrwistość).[1]

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu (BR.21; erlotynib II rzut leczenia) do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75 %) i biegunka (54 %). W większości przypadków były to reakcje 1 lub 2 stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały z częstością odpowiednio 9% i 6% u pacjentów leczonych produktem Tarceva; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1% pacjentów.[11]

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

W analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego słusznie stwierdzono brak różnic w efektywności wyrażonej jako zdyskontowane zyskane lata życia dla porównania erlotynibu z pemetreksedem, jak i docetakselem. Natomiast przyjęto, że istnieją dyskretne różnice w zyskanych latach życia w pełnym zdrowiu (QALY): dla porównania erlotynibu z PEM było to 0,0005 QALY, a dla porównania z DOC – 0,0027 QALY w perspektywie 3 lat. Różnice te miałyby wynikać głównie z mniejszej liczby działań niepożądanych (obniżających jakość życia) dla grupy pacjentów leczonych erlotynibem. Należy zauważyć, że w odniesieniu do szacowania kosztów i efektów docetakselu posłużono się założeniami innymi niż dla porównania z pemetreksedem. Istnieje możliwość, że założenia dotyczące docetakselu są obarczone większą niepewnością. Wyniki analizy probabilistycznej charakteryzują się dużą rozbieżnością współczynników efektywności kosztowej, co może świadczyć o dużej niepewności ich oszacowania.

W analizie wpływu na budżet systemu ochrony zdrowia przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny oszacowano, że wydatki związane z nowym scenariuszem (finansowaniem w ramach programu terapeutycznego) będą podobne jak w przypadku aktualnego sposobu finansowania, w związku z czym zmiana sposobu finansowania nie wpłynie na zmianę wydatków ponoszonych przez płatnika.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) – II linia leczenia" nr AOTM-OT-0409. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
2. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
3. Krzakowski (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk, 2009.
4. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–419
5. Jassem J. et al. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. Nowotwory. Journal of Oncology 2007; 57 (6): 71–78
6. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 6: 418–431
7. Wojciechowska U. et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.
8. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2009.
9. Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica – Wydawnictwo Medyczne, 2009 Gdańsk.
10. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. et al. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomókowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: Konferencja okrągłego stołu. Journal of Oncology 2005, 55(2)
11. Charakterystyka produktu leczniczego Tarceva®
12. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Journal of Oncology 2010; 60 (3): 258–270. http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/plik_s_258_Jassem.pdf
13. Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Onkol. Prak. Klin. 2009, 5(1), 1–8.
14. Polska Unia Onkologii (PUO). Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV, 2009. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/
15. European Society for Medicines in Oncology (ESMO). Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010, 21(5): 116–119. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v116.full
16. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH. Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) http://books.google.pl/
17. Pallis AG. et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. Annals of Oncology 2010, 21, 692–706.

18. Gridellig. MD. Second-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 2008, 3(4). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379366
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer, 2007. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11823/36170/36170.pdf
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer 2011. http://www.nccn.com