



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Erlotynib (Tarceva<sup>®</sup>) w leczeniu przerzutowego  
raka trzustki**

**Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej**

Raport Nr: AOTM-OT-0142

Warszawa, styczeń 2010

---

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED]

W analizie wykorzystano stanowisko eksperckie uzyskane od następujących osób w trybie celowanym (na bezpośrednią prośbę AOTM):

[REDACTED] oraz [REDACTED] odmówili przedstawienia stanowiska eksperckiego, ze względu na dużą ilość obowiązków.

Osoby uczestniczące w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej nie zadeklarowały żadnych konfliktów interesów.

Wykonawcy analiz złożonych przez wnioskodawcę: Towarzystwo Promocji Jakości Opieki Zdrowotnej w Polsce, Oddział Krakowski, której autorami są:

- Analiza efektywności klinicznej: [REDACTED]

- Analiza ekonomiczna: [REDACTED]

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: [REDACTED]

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

ERL - erlotynib

GEM - gemcytabina

PLC – placebo

CIS- cisplatyna

EGFR - (ang. *epidermal growth factor receptor*) ludzki naskórkowy czynnik wzrostu

OS - (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite

PFS - (ang. *progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji

ILD - (ang. *interstitial lung disease*) śródmiąższowa choroba płuc

i.v - (ang. *intravenous*) dożylnie

---

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	7
2.1.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	7
2.1.1.	Opis świadczenia wnioskowanego.....	7
2.1.2.	Opis choroby, stanu zdrowia lub wskazań .....	7
2.1.3.	Opis świadczeń alternatywnych .....	8
2.1.3.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach.....	8
2.1.3.2.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję .....	8
2.1.3.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce .....	8
2.1.3.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce.....	8
2.1.3.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce .....	8
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory.....	9
2.2.1.	Interwencje .....	9
2.2.2.	Komparatory .....	9
3.	Wskazanie dowodów naukowych.....	10
3.1.	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo .....	10
3.1.1.	Metodologia oceny .....	10
3.1.2.	Skuteczność kliniczna .....	10
3.1.3.	Bezpieczeństwo.....	12
3.1.4.	Inne odnalezione informacje .....	13
3.1.4.1.	Skuteczność kliniczna.....	13
3.1.4.2.	Bezpieczeństwo .....	14
3.2.	Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	14
3.2.1.	Metodologia oceny .....	14
3.2.2.	Efektywność kosztowa .....	15
3.2.3.	Inne odnalezione informacje .....	16
3.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia .....	17
3.3.1.	Metodologia oceny .....	17
3.3.2.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.....	17
3.3.3.	Inne odnalezione informacje .....	18
3.4.	Skutki społeczne, prawne i etyczne.....	18
4.	Wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowania .....	19
4.1.	Wytyczne praktyki klinicznej.....	19
4.2.	Dane o kosztach świadczenia i jego elementach składowych .....	19
4.3.	Finansowanie w innych krajach.....	19
5.	Opinie ekspertów, w tym konsultantów krajowych .....	20
6.	Podsumowanie .....	21

---

7. Piśmiennictwo.....	23
-----------------------	----

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego</i>	30.09.2009 znak pisma MZ-PLE-460-8365-78/GB/09 (art.31a-c)/ <b>23.10.2009 znak pisma</b> <b>MZ-PLE-460-8365-93GB/09 (art.31e-h)</b>
<i>Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)</i>	Brak informacji

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)*

Leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii

*Typ zlecenia:*

- X o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt 3a Ustawy
- X o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt 3b Ustawy

*Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)*

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- x opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
  - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

*Podstawa zlecenia*

- x zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

---

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

---

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

## 2. Problem decyzyjny

W związku z wejściem w życie ustawy o zmianie ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach Ministerstwo Zdrowia zwróciło się dnia 28.09.2009 z prośbą o przygotowanie rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej - leczenia przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w sprawie jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania.[AW-16]

W dniu 23.10.2009 do Agencji Oceny Technologii Medycznych wpłynęła modyfikacja zlecenia, polegająca na zmianie podstawy prawnej art. 31 e ust 1, art31f ust. 5 oraz 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. W związku z tą zmianą Minister Zdrowia wnosi o przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji.[AW-17]

### 2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

#### 2.1.1. Opis świadczenia wnioskowanego

Leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.[AW-17]

#### 2.1.2. Opis choroby, stanu zdrowia lub wskazań

Rak trzustki ICD-10: C25

Zapadalność na raka trzustki wynosi 8-12/100 000/rok i zwiększa się wraz z wiekiem. Rzadko rozpoznawany do 30 rż., najczęściej (>80% przypadków) po 50 rż., nieco częściej występuje u mężczyzn. Rak trzustki stanowi 2,1% wykrywanych corocznie na świecie nowotworów i zajmuje 5. lub 6. miejsce wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych.

Rak trzustki jest nowotworem o wysokiej złośliwości, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem się do węzłów chłonnych i wątroby. Stan chorych szybko ulega pogorszeniu. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. Agresywny, lecz często bezobjawowy charakter raka trzustki, późne rozpoznanie oraz wyjątkowa oporność na stosowane leczenie powodują, że 5-letnie przeżycie należy do rzadkości.

W chwili rozpoznania u 80-90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak nie kwalifikują się do resekcji. U chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą, bez przerzutów, średni czas przeżycia wynosi 6-10 miesięcy. W razie przerzutów skraca się do 3-6 miesięcy, a długoterminowe przeżycie praktycznie się nie zdarza.

Rokowanie zależy przede wszystkim od możliwości wykonania resekcji. Jest ona możliwa zaledwie u 10-20% chorych. Około 80% operowanych chorych umiera w ciągu 1-2 lat, a 5 letnie przeżycie w tej grupie osiąga 17-24% (po zabiegach w wysokospecjalistycznych ośrodkach).

Rak trzustki najczęściej lokalizuje się w głowie (70%), rzadziej trzonie (20%) lub ogonie (10%) gruczołu.

Wg Krajowego Rejestru Nowotworów standaryzowany współczynnik zapadalności w 2007 r. wynosił 4,1 dla kobiet i 6,0 mężczyzn, co przekłada się na 1607 nowych przypadków choroby wśród kobiet oraz 1575 mężczyzn zdiagnozowanych z nowotworem złośliwym trzustki (ICD-10 C:25). Standaryzowany współczynnik umieralności zanotowano na poziomie 5,2 i 8,2 odpowiednio.

źródło: Nowotwory trzustki w „Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM” pod redakcją prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika. Kraków 2005

### 2.1.3. Opis świadczeń alternatywnych

#### 2.1.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

[AW-12]

„Gemcytabina.”

[AW-13]

„Stosowane w Polsce paliatywne leczenie raka trzustki z przerzutami najczęściej opiera się na gemcytabinie lub fluorouracylu z folinianem wapniowym i cisplatyną (Stepczyńska i wsp., Onkologia Polska 2008). Istotne jest również leczenie endoskopowe (proteza do dróg żółciowych, jako paliatywne leczenie żółtaczki mechanicznej) oraz leczenie wspomagające.”

#### 2.1.3.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

[AW-12]

„W przyszłości być może inne inhibitory kinaz tyrozynowych, ewentualnie cetuksymab.”

[AW-13]

„Erlotynib nie zastępuje żadnej obecnie stosowanej technologii medycznej, jest zarejestrowany do leczenia zaawansowanej postaci raka trzustki łącznie z gemcytabiną.”

#### 2.1.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

[AW-12]

„Nie ma.”

[AW-13]

„Wnioskowana technologia (gemcytabina+erlotynib) może być porównywana do stosowania samej gemcytabiny, która jest oczywiście opcją tańszą, ale prawdopodobnie mniej skuteczną u chorych na zaawansowaną postać raka trzustki.”

#### 2.1.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

[AW-12]

„Gemcytabina”

[AW-13]

„Wnioskowana technologia (gemcytabina+erlotynib) może być porównywana do stosowania samej gemcytabiny, która jest oczywiście opcją tańszą, ale prawdopodobnie mniej skuteczną u chorych na zaawansowaną postać raka trzustki.”

#### 2.1.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

[AW-12]

„Gemcytabina, gemcytabina+erlotynib.”

[AW-13]

„Paliatywna chemioterapia raka trzustki z przerzutami najczęściej opiera się na gemcytabinie lub fluorouracylu z folinianem wapniowym i cisplatyną. Powszechnie uważa się, że jest ono mało skuteczne, a szybki i agresywny rozwój nowotworu uniemożliwia kontynuowanie leczenia (Stepczyńska i wsp., Onkol Pol 2008). Nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania klinicznego i prowadzenia chemioterapii chorych na zaawansowaną postać raka trzustki. Prowadzenie chemioterapii uzależnione jest od sytuacji klinicznej, lokalizacji przerzutów i ogólnego stanu chorego.”



---

## 2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.2.1. Interwencje

#### Erlotynib [AW-3]

Centralna rejestracja w EMEA: EU/1/05/311/003

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2005

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XE03

Mechanizm działania: 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.

Wskazania zarejestrowane:

- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC)

Preparat Tarceva<sup>®</sup> jest 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.

Przy przepisywaniu preparatu 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 nie stwierdzano ekspresji receptora EGFR.

- Rak trzustki

Preparat Tarceva<sup>®</sup> w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami.

Przy przepisywaniu preparatu Tarceva<sup>®</sup> należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.

Dawkowanie:

- Niedrobnokomórkowy rak płuca:

Zalecana dawka dobową preparatu Tarceva<sup>®</sup> wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.

- Rak trzustki:

Zalecana dawka dobową preparatu Tarceva<sup>®</sup> wynosi 100 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku, w skojarzeniu z gemcytabiną. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła wysypka w ciągu pierwszych 4-8 tygodni terapii, zasadność kontynuacji leczenia preparatem Tarceva powinna być powtórnie oceniona.

### 2.2.2. Komparatory

#### Gemcytabina w monoterapii [AW-11]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01BC05

Działanie: Antymetabolit, analog nukleozydu pirymidynowego - deoksycytydyny, który w organizmie ulega przekształceniu pod wpływem wewnątrzkomórkowych kinaz nukleozydowych do aktywnych fosforylowanych pochodnych. Trifosforan gemcytabiny współzawodniczy z deoksycytydyną o wbudowanie do DNA przez polimerazę DNA. Difosforan gemcytabiny hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydomowej, zmniejszając przez to wewnątrzkomórkowe stężenie prawidłowych deoksynukleotydomów. Procesy te prowadzą do zakończenia replikacji DNA i apoptozy.

Dawkowanie: Lek podaje się w postaci wlewu i.v. trwającego 30 min. Lek rozpuszczać w 0,9% roztworu NaCl. Istnieje wiele schematów dawkowania gemcytabiny w zależności od typu nowotworu. Rak trzustki. 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. 1 x/tydz. przez 7 kolejnych tyg., następnie tydz. przerwy; w kolejnych cyklach 1 x/tydz. przez 3 tyg. i tydz. przerwy. [AW-11]

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

##### 3.1.1. Metodologia oceny

Do wniosku dołączono analizę efektywności klinicznej wykonaną w 2008 r. przez Oddział Krakowski Towarzystwa Promocji Jakości Opieki Zdrowotnej w Polsce na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., której autorami są [redacted] AW-8].

W dołączonej do wniosku analizie efektywności klinicznej odstępstwa od Wytocznych AOTM polegają na: nie przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat w następujących bazach: *Center for Reviews and Dissemination*. Ponadto, badania eksperymentalne dotyczące terapii nie zostały ocenione w skali Jadad. Ocenę bezpieczeństwa oparto tylko na eksperymentalnych badaniach klinicznych, lecz nie uzasadniono takiego zawężenia źródeł danych, ani nie oszacowano ograniczeń z tym związanych.[AW-4]

##### 3.1.2. Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem trzustki lub rakiem trzustki z przerzutami. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej erlotynib lub placebo raz na dobę w sposób ciągły oraz gemcytabinę dożylnie (1000 mg/m<sup>2</sup>; cykl 1. – dni 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 w cyklu trwającym 8 tygodni; cykl 2. i następne – dni 1, 8 i 15 w cyklu trwającym 4 tygodnie).[AW-6]

Erlotynib lub placebo przyjmowane były doustnie raz na dobę w dawce 100mg lub 150mg do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. W niektórych kanadyjskich kohortach możliwe było zwiększenie dawki (150mg) w celu określenia tolerancji. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego.

Cechy demograficzne i charakterystyka choroby były wyjściowo podobne w obu grupach pacjentów – grupie otrzymującej erlotynib w dawce 100 mg wraz z gemcytabiną oraz w grupie otrzymującej placebo wraz z gemcytabiną – z wyjątkiem nieznacznie większego odsetka kobiet w grupie erlotynib/gemcytabina w porównaniu z grupą placebo/gemcytabina.

Punkty końcowe zastosowane w badaniu oraz ich definicje:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*): czas od momentu randomizacji do zgonu niezależnie od przyczyny - pierwszorzędowny punkt końcowy;
- Czas wolny od progresji (PFS, ang. *Progression-free survival*) czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny)
- Odpowiedź na leczenie (ang. *response rate*) - oceniane za pomocą kryteriów RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*)
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie
- Wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź całkowita, częściowa oraz stabilizacja choroby)
- Jakość życia
- Toksyczność - oceniana przy użyciu skali NCI CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) wersja 2.0
- Korelacja między poziomem EGFR a wynikiem klinicznym

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metoda badania	Ocena Jadad	Liczebność populacji (ERL+GEM/PL+GEM)	Populacja; całkowity czas badania	Schemat interwencji	Punkty końcowe
Moore, 2007 [AW-6]	Wieloośrodkowe (176) RCT, DB, III fazy; ITT	5	285/284	569 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem trzustki lub rakiem trzustki z przerzutami; stan sprawności wg ECOG 0-2; zachowana funkcja układu krwiotwórczego, nerek i wątroby. Wcześniejsza chemioterapia była niedozwolona z wyjątkiem 5-FU lub gemcytabiny podawanych jednocześnie z radioterapią w celu uwrażliwienia guza.	ERL/PLC raz na dobę w sposób ciągły w dawce 100/150mg GEM dożylnie (1000 mg/m <sup>2</sup> ; cykl 1. – dni 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 w cyklu trwającym 8 tygodni; cykl 2. i następne – dni 1, 8 i 15 w cyklu trwającym 4 tygodnie	OS, PFS, odpowiedź na leczenie i jej długość, jakość życia, toksyczność

RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną; DB – podwójne zaślepienie; ITT – analiza wg *intention-to-treat*

Tabela 2. Efektywność kliniczna erlotynibu w leczeniu raka trzustki

Zmienna	Pomiar	Erlotynib+gemcytabina (n=285)	Placebo+gemcytabina (n=284)
Pierwszorzędowe punkty końcowe			
Przeżycie całkowite	Mediana	6,24 miesiące	5,91 miesiące
	1 roczne przeżycie	23%	17%
		<b>HR=0,82 (95%CI: 0,69-0,99) p=0,038</b>	
Przeżycie całkowite, erlotynib dawka 100mg	Mediana	6,37 miesiące	5,95 miesiące
	1 roczne przeżycie	23%	17%
		<b>HR=0,81 (95%CI: 0,67-0,98) p=0,038</b>	
Drugorzędowe punkty końcowe			
Przeżycie wolne od progresji	Mediana	3,75	3,55
		<b>HR=0,77 (95%CI: 0,64-0,92) p=0,004</b>	
Całkowita lub częściowa odpowiedź	Mediana	163 dni	163 dni
	Częstość	8,6%	8%
Stabilizacja choroby	Częstość	48,9%	41,2%
Wskaźnik kontroli choroby	Częstość	57,5%	49,2%

### Jakość życia [AW-6]

Jakość życia badano za pomocą kwestionariusza europejskiego: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30 questionnaire* co 4 tygodnie do czasu udokumentowania progresji choroby. Nie zaobserwowano znamiennej różnicy między ramionami pod względem całościowej (i obszarowej) jakości życia z wyjątkiem cięższego przebiegu biegunki ramieniu z erlotynibem ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.3. Bezpieczeństwo

Wnioskodawca przedstawił ocenę bezpieczeństwa erlotynibu w oparciu o wyniki badania III fazy Moore, 2007 [AW-6]. W tej randomizowanej próbie klinicznej profil toksyczności erlotynibu oceniano przy każdej wizycie pacjenta stosując kryteria NCI CTC wersja. 2.0.

#### Wysypka

Wysypkę zaobserwowano u 72% chorych otrzymujących leczenie erlotynibem. Chorzy w wieku poniżej 65 lat oraz w dobrym stanie sprawności ogólnej odznaczali się wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia wysypki. Obecność wysypki była związana z wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia kontroli choroby. Analiza statystyczna wskazała, że pacjenci przeżywali istotnie dłużej jeśli rozwinęła się u nich wysypka skórna (HR=0,74; 95%CI: 0,56-0,98) p=0,037). Mediana czasu przeżycia pacjentów z wysypką w stopniu 0, 1 i 2+ wynosiła odpowiednio 5,3, 5,8 i 10,5 miesiąca, jednoroczne przeżycie kształtowało się na poziomie 16%, 9% i 43%.

Ocenę bezpieczeństwa porównywanych metod leczenia oparto o 282 pacjentach z grupy badanej i 280 pacjentach z grupy kontrolnej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków będących przedmiotem badania. Raport z badania Moore, 2007 podaje, że leczenie było generalnie dobrze tolerowane w obydwu ramionach. U pacjentów otrzymujących erlotynib częściej występowały: wysypka, biegunka, infekcje i zapalenia jamy ustnej, głównie w stopniu 1 lub 2. Częstość występowania innych działań niepożądanych była porównywalna w obu kohortach. W tabeli przedstawiono najczęściej raportowane działania niepożądane.

Raport z badania podaje, że 6 zgonów było związanych z protokołem badawczym, wszystkie wystąpiły w grupie erlotynibu. Dwa z nich związane były z powikłaniami leczenia (posocznica i śródmiąższowe zapalenie płuc) natomiast pozostałe 4 były wynikiem interakcji przyjmowanego leczenia i choroby (posocznica, śródmiąższowe zapalenie płuc, przypadek naczyniowo-mózgowy, posocznica z neutropenią).

U 8 pacjentów zdiagnozowano śródmiąższowe zapalenie płuc, możliwie związane z leczeniem, 7 pacjentów z tej grupy było leczonych terapią skojarzoną gemcytabina+erlotynib.

Tabela 3. Odsetek działań niepożądanych

Działania niepożądane		Erlotynib+gemcytabina (n=285)	Placebo+gemcytabina (n=284)
Jakiegokolwiek objawy toksyczności	Wszyscy pacjenci	100%	99%
	100mg ERL/PLC	100%	-
	150mg ERL/PLC	100%	-
Biegunka		56%	41%
Zmęczenie		89%	86%
Śródmiąższowe zapalenie płuc		2,1%	0,2%
Infekcja		43%	34%
Wysypka		72%	29%
Zapalenie jamy ustnej		23%	14%

W charakterystyce produktu leczniczego w rozdziale specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania pojawiają się następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania erlotynibu[AW-3]:

- U pacjentów otrzymujących preparat Tarceva z donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD) lub stanach o podobnym obrazie chorobowym, w tym również 4 przypadkach śmiertelnych. Częstość występowania tej choroby we wszystkich badaniach (w tym w badaniach niekontrolowanych i w badaniach z równoczesną chemioterapią) wynosiła około 0,6 %, w porównaniu do 0,2 % u pacjentów, którzy otrzymywali placebo. U pacjentów, u których podejrzewano przypadki podobne do ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie pęcherzyków płucnych i nacieki w płucach.

- Biegunka występowała u około 50 % pacjentów przyjmujących preparat Tarceva. Rzadko donoszono o przypadkach hipokaliemii i niewydolności nerek (w tym z przypadkami zgonów). Niektóre z nich były spowodowane ciężkim odwodnieniem wywołanym biegunką, wymiotami i (lub) jadłowstrętem, podczas gdy inne były następstwem równocześnie otrzymywanej chemioterapii.
- Rzadko donoszono o przypadkach niewydolności wątroby (w tym z przypadkami zgonów) występujących podczas przyjmowania preparatu Tarceva. Czynnikiem sprzyjającym były istniejąca wcześniej choroba wątroby czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę.
- Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, obserwowanych niezbyt często. 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.
- Zgłaszano występowanie pęcherzowych i złuszcających 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.
- Podczas stosowania produktu Tarceva zgłaszano występowanie bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki. W trakcie leczenia produktem Tarceva obserwowano również inne zaburzenia dotyczące gałki ocznej, w tym nieprawidłowy wzrost rzęs, suche zapalenie rogówki i spojówki lub zapalenie rogówki, stanowiące także czynniki ryzyka perforacji/owrzodzenia rogówki.

### 3.1.4. Inne odnalezione informacje

#### 3.1.4.1. Skuteczność kliniczna

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczna zwieńczone metaanalizą badań, dotyczące porównania monoterapii gemcytabiną z terapiami skojarzonymi stosowanymi w zaawansowanym raku trzustki.

##### **Xie et al. 2006 [AW-15]**

Metaanaliza przeprowadzona w oparciu o 22 RCT. Systematycznie odnalezione próby kliniczne włączono zgodnie z wstępnie określonym protokołem. Wszystkie włączone RCT uznano za dowody naukowe wysokiej jakości, w skali Jadad ocenione na co najmniej 3 punkty. 7 z 22 RCT były randomizowanymi badaniami II fazy, pozostałe zaliczono do badań fazy III. Odnalezione badanie z udziałem erlotynibu w ramieniu terapii skojarzonej – Moore 2005 (abstrakt).

Wyniki i wnioski: przeprowadzona metatabela wszystkich włączonych do przeglądu badań wskazuje, że terapie skojarzone z GEM wpływają istotnie na przeżycie w porównaniu z monoterapią GEM u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki. Ponadto zaobserwowano wpływ terapii skojarzonej na obiektywny wskaźnik remisji i czas do progresji choroby. Chociaż większość RCT wskazała na nieistotne wydłużenie przeżycia w przypadku terapii skojarzonych z GEM, wiele z badań wskazało na istnienie korzyści klinicznej w zakresie tego punktu końcowego.

Bezpośrednie konkluzje z wyników metaanalizy wspierają terapie skojarzone z GEM w leczeniu zaawansowanego raka trzustki, jednak należy zaznaczyć że toksyczności z intensywnej chemioterapii mogą przewyższać korzyści płynące z wydłużonego przeżycia. Ponadto autorzy sugerują, że leczenie skojarzone GEM + CIS oraz GEM + ERL powinny być rozważane jako optymalne opcje terapeutyczne tych pacjentów.

##### **Bria et al. 2007 [AW-1]**

Metaanaliza przeprowadzona w oparciu o 20 RCT. Systematycznie odnalezione próby kliniczne włączono zgodnie z wstępnie określonym protokołem. Wszystkie włączone RCT uznano za dowody naukowe wysokiej jakości. Odnalezione badanie z udziałem erlotynibu w ramieniu terapii skojarzonej – Moore 2005 (abstrakt).

Wyniki i wnioski: przeprowadzona metatabela wszystkich włączonych do przeglądu badań sugeruje, że terapie skojarzone z GEM nie wpływają istotnie na wzdluzenie przeżycia całkowitego w porównaniu z monoterapią GEM u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki (RR=0,93; 95%CI:0,84-1,03). Zaobserwowano jednak wpływ terapii skojarzonej na przeżycie wolne od progresji choroby (RR=0,91; 95%CI:0,84-0,98) oraz wskaźnik odpowiedzi całkowitej. Analiza przeprowadzona w podgrupach ze względu na rodzaj substancji skojarzonej wskazała, że w żadnej z grup terapeutycznych nie ma istotnej przewagi

w zakresie wpływu na przeżycie całkowite. Jednak terapia skojarzona oparta na związkach platyny wpływała istotnie na przeżycie bez progresji choroby.

Monoterapia gemcytabiną pozostaje standardową opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Jednak terapie skojarzone ze związkami platyny wskazują wpływ na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnik odpowiedzi całkowitej, dlatego może być rozważane w wybranych grupach pacjentów.

### 3.1.4.2. Bezpieczeństwo

#### Saif et al. 2008 [AW-9]

Odnaleziono jedno opracowanie dotyczące patogenezy, istotności klinicznej oraz postępowania w przypadku wystąpienia wysypki u pacjentów stosujących erlotynib.[AW-9] Wysypka jest jednym z najczęściej raportowanych działań niepożądanych, pojawiająca się co najmniej u 79% pacjentów otrzymujących erlotynib lub inne inhibitory EGFR. Wysypkę w stopniu 3-4 (autorzy korzystali z klasyfikacji CTC v.2.0) udokumentowano u 9% pacjentów leczonych erlotynibem, u 6% konieczna była zmiana dawki, natomiast 1% przerwało leczenie. W badaniu klinicznym nad rakiem trzustki wyniki te były zbliżone (5%), prowadząc do zmniejszenia dawki u 2% i zaniechanie leczenia u 1% pacjentów.

Autorzy opracowanie sugerują, że wystąpienie wysypki może służyć jako obiektywne kryterium odpowiedzi na leczenie, co więcej może być związane z wydłużonym przeżyciem. Wyniki kilku badań nad różnymi inhibitorami EGFR wskazują na korelację pomiędzy wysypką a skutecznością kliniczną. Mediana przeżycia wśród pacjentów u których rozwinęła się wysypka wynosiła 7,1 (stopień 1) i 11,1 (stopień 2) miesiąca w porównaniu do 3,3 miesiąca u pacjentów u których nie zaobserwowano tego działania niepożądanego. Jednak wśród pacjentów otrzymujących placebo u których wystąpiła wysypka (18%) mediana czasu przeżycia wynosiła 8,2 miesiąca, natomiast jej brak wydłużał przeżycie tylko o 4,7 miesiąca.

Jednak wyniki są trudne w analizie, ponieważ gemcytabina w monoterapii jest znanym czynnikiem wywołującym wysypkę.

## 3.2. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

### 3.2.1. Metodologia oceny

Dowody włączone do analizy są kompletne, nie odnaleziono publikacji, które powinny być, a nie zostały włączone do analizy.

Zastrzeżenia co do zgodności analizy z Wytycznymi AOTM dotyczą:

1. w analizie wrażliwości nie określono zakresu zmienności parametrów na podstawie literatury, opinii ekspertów, czy przedziałów ufności. Analizie wrażliwości poddano jedynie koszty leków w ocenianych schematach chemioterapii, koszty związane z progresją choroby podczas chemioterapii oraz koszty łagodzenia skutków toksyczności podczas chemioterapii (przyjęto arbitralnie spadek ceny erlotynibu o -15% oraz wzrost ceny gemcytabiny o 25%, brak kosztów progresji/toksyczności ponoszonych przez płatnika, wyższe koszty progresji/toksyczności – dodatkowe hospitalizacje). Brak analizy wrażliwości dla parametrów efektywności klinicznej argumentowano faktem, iż pochodzą one z jednego badania (brak wiarygodnych źródeł, które pozwoliłyby zweryfikować ryzyka powikłań). Wydaje się jednak, że właśnie w przypadku analizy ekonomicznej, w której efekty kliniczne oparto o jedno badanie, analiza wrażliwości powinna dotyczyć efektów zdrowotnych (np. w oparciu o skrajne wartości z przedziałów ufności). Parametry efektywności klinicznej są w takim przypadku wysoce niepewne.

2. Pewne wątpliwości może budzić przyjęcie rocznego horyzontu czasowego. W badania Moore'a wykazano, że 23% pacjentów leczonych dodatkowo erlotynibem i 17% pacjentów leczonych tylko gemcytabiną przeżywa dłużej niż rok. Uwaga ta jednak wiąże się bezpośrednio z zastrzeżeniami co do przyjętych parametrów efektywności klinicznej w analizie ekonomicznej (omówienie, pkt. 5.2.3.1.). Istotnie, w przypadku przyjętej w analizie miary efektu zdrowotnego (uniknięcie niepowodzenia leczenia), horyzont jednoroczny wydaje się być uzasadniony (różnice w niepowodzeniu leczenia raczej ujawniają się w ciągu roku).

### 3.2.2. Efektywność kosztowa

Do wniosku dołączono analizę ekonomiczną (część raportu HTA pt. „Zastosowanie erlotynibu (leku Tarceva) w leczeniu raka trzustki”) wykonaną na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., przez Oddział Krakowski Towarzystwa Promocji Jakości Opieki Zdrowotnej w Polsce w 2008 r. [AW-8]. Autorami analizy są [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. Do analizy dołączono arkusz kalkulacyjny.

Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania erlotynibu jako dodatku do gemcytabiny, aktualnie finansowanej przez NFZ w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Technika analityczną zastosowaną w analizie jest analiza kosztów efektywności. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w rocznym horyzoncie czasowym. Efektem zdrowotnym w ocenie kosztów efektywności jest uniknięcie niepowodzenia leczenia dzięki dodaniu erlotynibu do gemcytabiny (za niepowodzenie leczenia uznano nieskuteczność (progresja) oraz wystąpienie powikłania (toksyczność)). Zastosowano model drzewa decyzyjnego o prostej strukturze uwzględniający następujące stany kliniczne do zaprzestania terapii:

- zgon w okresie podawania preparatu
- wystąpienie progresji choroby lub dolegliwości w czasie podawania preparatu świadczącej o nieskuteczności stosowanej chemioterapii (stan kliniczny pociągający za sobą koszty)
- ujawnienie toksyczności w czasie podawania preparatu, która uniemożliwia kontynuację leczenia preparatem (stan kliniczny pociągający za sobą koszty).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów efektywności stosowania erlotynibu skojarzonego z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny.

#### Wyniki

Tabela 4. Koszty, efekty oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) dla gemcytabiny+erlotynib w porównaniu do gemcytabiny

	Grupa leczona gemcytabiną	Grupa leczona gemcytabiną z erlotynibem
Koszty [PLN]		
Koszt składowy -chemioterapii oraz kosztów związanych z wystąpieniem progresji (koszty leczenia szacunkowej pacjentów z progresją)	4 696	[REDAKTOWANE]
Koszt składowy -chemioterapii oraz kosztów związanych z wystąpieniem toksyczności (koszty leczenia szacunkowej grupy pacjentów, u których wystąpiła toksyczność)	278	[REDAKTOWANE]
Koszt chemioterapii przy braku powikłań (koszty leczenia szacunkowej grupy pacjentów, u których nie wystąpiły powikłania)	1 524	[REDAKTOWANE]
Koszty łączne (suma kosztów dla ww. 3 grup)	6 498	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny (ERL+GEM vs GEM)	5 024	
Efekty zdrowotne		
uniknięcia niepowodzenia leczenia (na podstawie badania Moore)		
Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji (skuteczności)	0,58	[REDAKTOWANE]
Prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności (powikłań)	0,06	[REDAKTOWANE]
Efekt zdrowotny – łączny (prawdopodobieństwo nie wystąpienia niepowodzenia leczenia )	0,36	[REDAKTOWANE]
Efekt zdrowotny inkrementalny (ERL+GEM vs GEM)	0,07	
$ICER = \frac{5024}{0,07} = 71\,771\,PLN$		

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uzyskano poniższe wyniki:

a) koszt erlotynibu mniejszy o 15%

Koszty leczenia grupy pacjentów, którym podawano gemcytabinę z erlotynibem spadają do 10 697 PLN, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności spada do ICER=59 986 PLN

b) koszt gemcytabiny wzrasta o 25%

Koszty leczenia grupy pacjentów, którym podawano gemcytabinę z erlotynibem wzrastają do 12 568 PLN, koszty leczenia grupy pacjentów leczonej gemcytabiną wzrastają do 7 557 PLN, ICER natomiast pozostaje prawie niezmienny (ICER=71 586 PLN)

c) płatnik nie ponosi żadnych dodatkowych kosztów leczenia pacjentów związanych z progresją lub toksycznością

Koszty leczenia grupy pacjentów, którym podawano gemcytabinę z erlotynibem spadają do 9 686 PLN, koszty leczenia grupy pacjentów leczonej gemcytabiną spadają do 4 233 PLN, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności wzrasta do ICER=77 900 PLN

d) założono wyższe koszty progresji/toksyczności – dodatkowe hospitalizacje

Koszty leczenia grupy pacjentów, którym podawano gemcytabinę z erlotynibem wzrastają do 13 339 PLN, koszty leczenia grupy pacjentów leczonej gemcytabiną wzrastają do 8 751 PLN, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności spada do ICER=65 543 PLN

#### Uwagi:

1. Przyjęte w analizie miary uzyskanych efektów zdrowotnych budzą wątpliwości. Prawdopodobieństwa uniknięcia niepowodzenia leczenia, szacowane na podstawie odsetków pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu toksyczności lub progresji w badaniu Moore (por. Tabela 5, str. 36, analiza kliniczna wnioskodawcy), w istocie nie odzwierciedlają efektów zdrowotnych leczenia, odnoszą się natomiast do uniknięcia powikłań prowadzących do przerwania leczenia. Uzyskane w ten sposób miary kosztów efektywności są trudne do interpretacji i nie miarodajne (uniknięcie niepowodzenia leczenia oznacza w istocie uniknięcie przerwania leczenia z powodu toksyczności/progresji, a nie odnosi się do uzyskanego efektu terapeutycznego wskutek leczenia – wydłużenia życia lub zwiększenia jakości życia).

2. Warto podkreślić, że w badaniu Moore'a odnotowano także odsetki pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu nasilenia objawów choroby (15% w grupie GEM+ERL, 14% w grupie GEM). W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono tej przyczyny przerwania leczenia (niepowodzenia leczenia wg wnioskodawcy).

3. Mając na uwadze pkt. 1. wydaje się, że analiza ekonomiczna powinna szacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia, lub roku życia skorygowanego o jakość, czyli wyniki analizy w postaci koszt/LYG, albo koszt/QALY byłyby bardziej adekwatne i istotne przy podejmowaniu decyzji o finansowaniu (por. pkt. 5.2.3.2.)

4. Przyjęte scenariusze w analizie wrażliwości są niezrozumiałe:

- w scenariuszu 1 rozważa się spadek ceny Tarcevy o 15%, nie rozważa się natomiast scenariusza z wzrostem ceny Tarcevy (wzrost ceny gemcytabiny w scenariuszu 2 powoduje wzrost kosztów obydwu schematów leczenia)

- brak analizy wrażliwości dla efektów zdrowotnych (por. pkt. 5.2.2.)

- brak analiz dla scenariuszy skrajnych – kosztów maksymalnych, minimalnych (koszty jedynie średnie).

### 3.2.3. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono pełnych, systematycznych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania erlotynibu w raku trzustki.

Odnaleziono natomiast krótki artykuł, w formie listu do redakcji *Journal of Clinical Oncology*, w którym autorzy podejmują próbę szacunku kosztów efektywności (koszt/LYG) oraz kosztów użyteczności (koszt/QALY) stosowania erlotynibu skojarzonego z gemcytabiną w porównaniu do leczenia gemcytabiną [AW-5]. Autorzy podkreślają, że jest to nieformalna analiza kosztów efektywności. Koszty obydwu schematów leczenia oszacowano na podstawie cen rynkowych usług medycznych i leków oraz kwot



refundacji w Stanach Zjednoczonych w 2007 r. Efekty zdrowotne oszacowano na podstawie badania Moore (zyskane wydłużenie życia, w przypadku jakości życia, na podstawie badania Moore przyjęto, że jedyną istotną statystycznie różnicą wynikającą ze stosowania dodatkowo erlotynibu, odnoszącą się do jakości życia, jest pogorszenie jakości życia spowodowane biegunką – i na podstawie dostępnych danych dotyczących jakości życia w raku jelita grubego i prostaty oszacowano wpływ tego (negatywnego) efektu zdrowotnego na QALY). Autorzy oszacowali, że koszt dodatkowego roku życia uzyskanego dzięki stosowaniu erlotynibu wynosi około 410 000 \$/LYG. Szacunkowe koszty użyteczności wynoszą natomiast 430 000 \$/QALY (zakładając mały wpływ biegunki na jakość życia – 0,07) oraz 510 000\$/QALY (zakładając duży wpływ biegunki na jakość życia – 0,29). Autorzy analizy podkreślają ograniczenia swojej szacunkowej analizy: prawdopodobne nie uchwycenie wszystkich efektów ubocznych, wrażliwość wyniku na wpływ biegunki na QALY. Autorzy nie odnotowali konfliktu interesów, badanie było finansowane z grantu badawczego *National Institute of Health*.

### 3.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Wystosowano pisma do NFZ, znak AOTM/1368/OT/0760/177/09/JG z prośbą o odniesienie się do liczby pacjentów z rakiem trzustki oraz wydatków związanych z refundacją erlotynibu. Jednak do dnia 12.01.2010 nie otrzymano informacji zwrotnej.

#### 3.3.1. Metodologia oceny

Odstępstwa od Wytycznych AOTM polegają na: populacji badanej nie stanowią wszyscy chorzy, u których dana technologia medyczna może być zastosowana. Nie oszacowano pozycji rynkowej danej technologii na podstawie estymacji spodziewanego odsetka populacji, które będą używać rozważanej technologii lub technologii stanowiących jej zamienniki w danym wskazaniu. Nie oszacowano pozycji rynkowej danej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie estymacji zakresu spodziewanego porzucenia technologii aktualnie używanych na rzecz ocenianej nowej technologii ani zakresu stosowania tych technologii. W analizie wpływu na budżet nie dokonano oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej przynajmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Nie wzięto pod uwagę scenariusza przedstawiającego „istniejącą praktykę” i „nowego scenariusza”, wraz z opisami i uzasadnieniami przyjętych w nich założeń.

#### 3.3.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Do wniosku dołączono analizę wpływu na budżet wykonaną w 2008 przez Oddział Krakowski Towarzystwa Promocji Jakości Opieki Zdrowotnej w Polsce na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., której autorami są [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] AW-8]

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Uwzględniono jedynie cenę leku. Analizę przeprowadzono w 4 scenariuszach populacyjnych.

- Liczbę chorych w scenariuszu 1 oszacowano z taką częstością jak stosowanie jakiegokolwiek chemioterapii w 2007r. tj. u 14,5% chorych z rakiem trzustki, przy czym nie podano źródła takiego założenia, które wydaje się być wartością zaniżoną.
- Scenariusz 2 zakładał, iż leczenie skojarzone GEM z erlotynibem będzie stosowane z częstością równą monoterapii gemcytabiną (11,5%). Ponownie nie podano źródła takiego założenia, które wydaje się zaniżone.
- W scenariuszu 3 posłużono się analizą podgrup z badania Moore 2007. Analiza wskazuje, że w zakresie ryzyka zgonu najwyższą korzyść z terapii mogą odnieść pacjenci płci męskiej oraz pacjenci poniżej 65 r.ż.
- W scenariuszu 4 wykorzystano dane NFZ, który zakłada, że wszyscy chorzy z rozpoznaniem raka trzustki do tej pory leczeni z wykorzystaniem gemcytabiny będą leczeni terapią skojarzoną z erlotynibem.

Tabela 5. Sumaryczne oszacowanie wzrostu wydatków budżetowych NFZ (mln PLN) w zależności od przyjętego scenariusza populacyjnego.

Scenariusz	Scenariusz 1	Scenariusz 2	Scenariusz 3	Scenariusz 4
Liczba pacjentów	447	353	533	1821
Wydatki budżetu NFZ	4,76	3,76	5,67	19,38

Uwagi:

1. Nie opisano jaki przyjęto sposobu finansowania preparatu Tarceva (katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, terapeutyczny program zdrowotny, otwarta refundacja?). Stwierdzenie, że obecnie technologia nie jest finansowana jest błędne (erlotynib od kilku lat znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii).
2. Brak jednak informacji o innych składowych kosztu (np. leczenie działań niepożądanych). Brak źródeł informacji dla założeń na podstawie których oszacowywano populację docelową. Liczebności w scenariuszu 1-3 wydają się jednak zaniżone.

### 3.3.3. Inne odnalezione informacje

Wystosowano pisma do NFZ, znak AOTM/1368/OT/0760/177/09/JG z prośbą o odniesienie się do liczby pacjentów z rakiem trzustki oraz wydatków związanych z refundacją erlotynibu. Jednak do dnia 12.01.2010 nie otrzymano informacji zwrotnej.

### 3.4. Skutki społeczne, prawne i etyczne

Zdaniem Podmiotu Odpowiedzialnego: "Wprowadzenie do finansowania skojarzonej terapii erlotynibu z gemcytabiną nie wiąże się z istotnymi implikacjami natury etycznej i społecznej.

Kontrowersje mogłyby wzbudzić jedynie przyjęcie scenariusza 3 (program lekowy dla mężczyzn poniżej 65 r.ż). Potencjalne zarzuty mogą dotyczyć dyskryminacji osób starszych i kobiet. Jednakże za przyjęciem takiego rozwiązania przemawia argument o skuteczności klinicznej, gdyż jedyne w grupie pacjentów <65 r.ż. i w grupie kobiet wyniki leczenia były statystycznie znamienne lepsze niż dla samej gemcytabiny. Wyniki dla pacjentów starszych i dla kobiet są statystycznie nieznamienne.

Nieoperacyjny rak trzustki jest schorzeniem prowadzącym do zgonu w relatywnie krótkim czasie. Celem stosowania chemioterapii nie jest wyleczenia pacjenta i uratowanie mu życia, ale wydłużenie okresu przeżycia." [AW-8]

---

## 4. Wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowania

### 4.1. Wytyczne praktyki klinicznej

#### **The European Society for Medical Oncology (ESMO), Europa, 2009 [AW-2]**

Opcja terapeutyczna połączenia gemcytabiny z erlotynibem, niedawno zarejestrowana przez FDA i EMEA na podstawie badania randomizowanego przeprowadzonego przez *National Institute of Canada*. Wyniki badania wskazują jednak, na bardzo niewielki wpływ na przeżycie (około 2 tygodni) oraz na wysoki koszt tej opcji terapeutycznej, poddając w wątpliwość rolę tego schematu w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.

#### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Stany Zjednoczone, 2009 [AW-7]**

Terapie skojarzone z gemcytabiną (GEM+erlotynib; GEM+cisplatyna; GEM+ fluoropirymidyna) wskazała korzystny lub potencjalnie korzystny wpływ na przeżycie bez progresji i przeżycie całkowite u pacjentów w dobrym stanie sprawności w zaawansowanym raku trzustki.

### 4.2. Dane o kosztach świadczenia i jego elementach składowych

Wystosowano pisma do NFZ, znak AOTM/1368/OT/0760/177/09/JG z prośbą o odniesienie się do liczby pacjentów oraz wydatków związanych z refundacją. Jednak do dnia 12.01.2010 nie otrzymano informacji zwrotnej.

### 4.3. Finansowanie w innych krajach

Przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC.

#### **Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2007 [AW-10]**

W związku z faktem, że podmiot odpowiedzialny nie aplikował do SMC w sprawie rekomendacji SMC nie rekomenduje stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki w ramach NHS Scotland.

---

## 5. Opinie ekspertów, w tym konsultantów krajowych

[AW-12]

„Rak trzustki zajmuje w Polsce 11 miejsce wśród nowotworów złośliwych, wyniki leczenia są złe. Przeżycia 5-letnie wynoszą ok. 2%. Dodanie erlotynibu do gemcytabiny umożliwi wydłużenie życia chorych. Rośnie również odsetek chorych przeżywających 1 rok. Uważam, że erlotynib w skojarzenie z gemcytabina powinien być finansowany ze środków publicznych”

[AW-13]

„Erlotynib (Tarceva), inhibitor kinazy tyrozynowej, jest pierwszym lekiem tzw. terapii celowej o udowodnionej skuteczności w paliatywnym leczeniu zaawansowanej postaci raka trzustki. W badaniu PA3, w grupie 569 chorych na raka trzustki z przerzutami otrzymujących erlotynib, udowodniono znamienne wydłużenie średniego czasu przeżycia (Moore i WSP. 2007). Mimo, iż różnica nie była duża (6,37 miesiąca w grupie chorych otrzymujących erlotynib w porównaniu z 5,91 miesiąca w grupie otrzymującej tylko gemcytabinę), osiągnęła ona znamienność statystyczną, a sam erlotynib zarejestrowany został w USA i krajach europejskich. W badaniu tym roczne przeżycie chorych otrzymujących erlotynib wynosiło 24% w porównaniu z 17% pacjentów otrzymujących sama gemcytabinę.”

„Potrzeba więcej badań klinicznych potwierdzających skuteczności erlotynibu w zarejestrowanym wskazaniu. Po badaniu Moora i wsp. nie opublikowano wyników żadnego innego badania klinicznego jednoznacznie potwierdzającego skuteczność erlotynibu. Jedynie Duffy i wsp. - w badaniu I fazy - oceniali maksymalną tolerowaną dawkę (MTD) i bezpieczeństwo stosowania erlotynibu łącznie z gemcytabiną i radioterapią u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka trzustki. Oceniono, że erlotynib ma akceptowalne działania niepożądane w stosunku do korzyści terapii, jest dobrze tolerowany, a MTD w tej kombinacji wynosi 100mg/dzień (Duffy i wsp. Ann Oncol, 2008).”

„Wydaje się więc, że erlotynib może być szansą dla chorych z zaawansowaną postacią raka trzustki na choć niewielką poprawę rokowania. Jest pierwszym lekiem w ramach terapii celowanej raka trzustki dla którego w dużym, randomizowanym badaniu wykazano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia chorych na raka trzustki z przerzutami. Ze względu na trudności diagnostyczne i wyjątkowo agresywny przebieg raka trzustki, większość chorych w momencie rozpoznania ma zaawansowaną postać choroby i może być leczona jedynie paliatywnie. Erlotynib jest stosunkowo dobrze tolerowanym lekiem, a jego najczęstsze działania niepożądane – wysypka - jest związana z lepszą odpowiedzią na leczenie. Uważam więc, erlotynib powinien być finansowany ze środków publicznych w omawianym wskazaniu”

## 6. Podsumowanie

W związku z wejściem w życie ustawy o zmianie ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach Ministerstwo Zdrowia zwróciło się dniu 23.10.2009 do AOTM z prośbą o przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji dla świadczenia opieki zdrowotnej - leczenia przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva<sup>®</sup>) w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31 e ust 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem trzustki lub rakiem trzustki z przerzutami. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej erlotynib lub placebo raz na dobę w sposób ciągły oraz gemcytabiną dożylnie.

Wyniki badania Moore 2007 wskazują, że terapia skojarzona gemcytabiny z erlotynibem wpływała statystycznie istotnie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (6,24 vs 5,91 miesiąca; HR=0,82, 95%CI: 0,69-0,99) p=0,038), przeżycia wolnego od progresji (3,75 vs 3,55 miesiąca, HR=0,77; 95%CI: 0,64-0,92) p=0,004).

Nie zaobserwowano znamiennej różnicy między ramionami pod względem całościowej (i obszarowej) jakości życia z wyjątkiem cięższego przebiegu biegunki ramieniu z erlotynibem (p<0,001).

Ocenę bezpieczeństwa oparto o wyniki randomizowanego badania klinicznego. Raport z badania Moore, 2007 podaje, że leczenie było generalnie dobrze tolerowane w obydwu ramionach. U pacjentów otrzymujących erlotynib częściej występowały: wysypka, biegunka, infekcje i zapalenia jamy ustnej, głównie w stopniu 1 lub 2. Częstość występowania innych działań niepożądanych była porównywalna w obu kohortach.

Raport z badania podaje, że 6 zgonów było związanych z protokołem badawczym, wszystkie wystąpiły w grupie erlotynibu. Dwa z nich związane były z powikłaniami leczenia (posocznica i śródmiąższowe zapalenie płuc) natomiast pozostałe 4 były wynikiem interakcji przyjmowanego leczenia i choroby (posocznica, śródmiąższowe zapalenie płuc, przypadek naczyniowo-mózgowy, posocznica z neutropenią).

U 8 pacjentów zdiagnozowano śródmiąższowe zapalenie płuc, możliwie związane z leczeniem, 7 pacjentów z tej grupy było leczonych terapią skojarzoną gemcytabiną+erlotynib.

Ciekawym zjawiskiem wydaje się obecność wysypki u pacjentów. Wysypkę zaobserwowano u 72% chorych otrzymujących leczenie erlotynibem. Chorzy w wieku poniżej 65 lat oraz w dobrym stanie sprawności ogólnej odznaczali się wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia wysypki. Obecność wysypki była związana z wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia kontroli choroby. Analiza statystyczna wskazała, że pacjenci przeżywali istotnie dłużej jeśli rozwinęła się u nich wysypka skórna (HR=0,74; 95%CI: 0,56-0,98) p=0,037). Mediana czasu przeżycia pacjentów z wysypką w stopniu 0, 1 i 2+ wynosiła odpowiednio 5,3, 5,8 i 10,5 miesiąca, jednoroczne przeżycie kształtowało się na poziomie 16%, 9% i 43%.

Techniką analityczną zastosowaną w analizie jest analiza kosztów efektywności. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w rocznym horyzoncie czasowym. Efektem zdrowotnym w ocenie kosztów efektywności było uniknięcie niepowodzenia leczenia dzięki dodaniu erlotynibu do gemcytabiny. Oszacowana wartość parametru ICER dla uniknięcia niepowodzenia leczenia wynosi 71 770 PLN

Jednak analiza ekonomiczna budzi wiele wątpliwości metodologicznych. Prawdopodobieństwa uniknięcia niepowodzenia leczenia, szacowane na podstawie odsetków pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu toksyczności lub progresji w badaniu Moore, w istocie nie odzwierciedlają efektów zdrowotnych leczenia, odnoszą się natomiast do uniknięcia powikłań prowadzących do przerwania leczenia. Uzyskane w ten sposób miary kosztów efektywności są trudne do interpretacji i nie miarodajne (uniknięcie niepowodzenia leczenia oznacza w istocie uniknięcie przerwania leczenia z powodu toksyczności/progresji, a nie odnosi się do uzyskanego efektu terapeutycznego wskutek leczenia – wydłużenia życia lub zwiększenia jakości życia). Wydaje się, że analiza ekonomiczna powinna szacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia, lub roku życia skorygowanego o jakość, czyli wyniki analizy w postaci koszt/LYG, albo koszt/QALY byłyby bardziej adekwatne i istotne przy podejmowaniu decyzji o finansowaniu.

Warto podkreślić, że w badaniu Moore'a odnotowano także odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu nasilenia objawów choroby (15% w grupie GEM+ERL, 14% w grupie GEM). W analizie

---

wnioskodawcy nie uwzględniono tej przyczyny przerwania leczenia (niepowodzenia leczenia wg wnioskodawcy).

W analizie wpływu na system opieki zdrowotnej przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Uwzględniono jedynie cenę leku. Analizę przeprowadzono w 4 scenariuszach populacyjnych. Jednoroczny wpływ dodania erlotynibu do terapii gemcytabiną spowoduje wzrost kosztów płatnika od 3,76 mln PLN (scenariusz 2) do 19,38 PLN (scenariusz 4). Takie różnice w oszacowanych kosztach związane są z prognozowaną liczebnością populacji docelowej.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne oraz jedną odnoszącą się do finansowania terapii skojarzonej gemcytabina+erlotynib. Zdaniem ESMO wyniki badania Moore 2007 wskazują na bardzo niewielki wpływ na przeżycie (około 2 tygodni) oraz na wysoki koszt tej opcji terapeutycznej, poddając w wątpliwość rolę tego schematu w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Natomiast NCCN wskazała na korzystny lub potencjalnie korzystny wpływ na przeżycie bez progresji i przeżycie całkowite u pacjentów w dobrym stanie sprawności w zaawansowanym raku trzustki. Rekomendacja SMC negatywna w związku z faktem, że podmiot odpowiedzialny nie aplikował do SMC w sprawie rekomendacji.

## 7. Piśmiennictwo

- AW-1. Bria E., Milella M., Gelibter A. Gemcitabine-based Combinations for Inoperable Pancreatic Cancer: Have We Made Real Progress? A Meta-analysis of 20 Phase 3 Trials. *Cancer* August 1, 2007 / Volume 110 / Number 3
- AW-2. Cascinu S. & Jelic S. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Pancreatic cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv37–iv40, 2009
- AW-3. Charakterystyka produktu leczniczego Tarceva
- AW-4. Formularz oceny zgodności wniosku z wytycznymi
- AW-5. Miksad R.A., Schnipper L., Goldstein M. Does a Statistically Significant Survival Benefit of Erlotinib Plus Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer Translate Into Clinical Significance and Value? *J. Clin. Oncol.*, October 1, 2007; 25(28): 4506 - 4507.
- AW-6. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology* Volume 25 Number 15 May 20 2007
- AW-7. National Cancer Comprehensive Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. V.1.2009
- AW-8. ██████████ Zastosowanie erlotynibu (leku Tarceva) w leczeniu raka trzustki. (wraz z arkuszem kalkulacyjnym). Towarzystwo Promocji Jakości Opieki Zdrowotnej. Oddział Krakowski.
- AW-9. Saif M.W. Merikas I., Tsimboukis S. Erlotinib-Induced Skin Rash. Pathogenesis, Clinical Significance and Management in Pancreatic Cancer Patients *J Pancreas (Online)* 2008; 9(3):267-274.
- AW-10. Scottish Medicines Consortium. Erlotinib (Tarceva) (No. 382/07), 2007
- AW-11. Serwis medyczny Medycyny Praktycznej - Indeks leków [www.mp.pl](http://www.mp.pl)
- ██████████ Stanowisko eksperckie ██████████
- AW-13. Stanowisko eksperckie ██████████
- AW-14. Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca
- AW-15. Xie DR., Liang HL, Wang Y. Meta-analysis on inoperable pancreatic cancer: A comparison between gemcitabine-based combination therapy and gemcitabine alone. *World J Gastroenterol* 2006 November 21; 12(43): 6973-6981
- AW-16. Zlecenie MZ-PLE-460-8365-78/GB/09 (art.31a-c)
- AW-17. Zlecenie MZ-PLE-460-8365-93GB/09 (art.31e-h)