



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
erlotynib (Tarceva[®]) – II linia leczenia**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0409

Warszawa, czerwiec 2010

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM : [REDACTED]
[REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących **ekspertów klinicznych**:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska zostały pogrubione.

W analizie wykorzystano opinie uzyskane od następujących **ekspertów klinicznych**, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wykorzystano także stanowisko uzyskane od [Redacted]

Podmiot odpowiedzialny dostarczył następujące analizy i dokumenty (II rzut NDRP):

1. [REDACTED] **Analiza problemu decyzyjnego** dla zastosowania produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii; Centrum HTA; Kraków, grudzień 2010
2. [REDACTED] **Analiza efektywności klinicznej** produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) w porównaniu do wybranych komparatorów (docetaksel, pemetreksed); Przegląd systematyczny; Centrum HTA; Kraków, grudzień 2010
3. [REDACTED] **Analiza farmakoekonomiczna: Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii w warunkach polskich w odniesieniu do wybranych komparatorów; Centrum HTA; Kraków, maj 2011**
4. [REDACTED] **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva® w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii, w warunkach polskich; Centrum HTA; Kraków, maj 2011**

Zastosowane skróty:

AC - Gruczolakorak (ang. adenocarcinoma)

AKT – Mitogen kinazy białkowej (ang. phosphorylated serine/threonine protein kinase)

b/d - Brak danych

BSC – Najlepsze leczenie objawowe, paliatywne leczenie objawowe (ang. best supportive care)

CR - Całkowita odpowiedź (ang. complete response) definicja: brak nowotworu we wszystkich znanych zmianach, przez co najmniej 4 tyg. (zgodnie z wytycznymi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors))

CTC- ogólne kryteria toksyczności (ang. common toxicity criteria), standaryzowana skala opisująca działania niepożądane po cytostatykach w stosowanych w chemioterapii.

DCR - Kontrola choroby (ang. Disease Control)

DRP = SCLC Drobnokomórkowy rak płuca (ang. small-cell lung cancer)

ECOG ang. Eastern Cooperative Oncology Group; Europejska Kooperatywna Grupa ds. Onkologii

EGFR - Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)

EGFR-TK - Kinaza tyrozynowa EGFR

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

EOCG - Skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) – skala, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową

is – Wynik istotny statystycznie

ITT- analiza intetnion to treat

LCC - Rak wielkokomórkowy (ang. large cell carcinoma)

MAPK - Szlak kinazy serynowo-treoninowej (ang. mitogen-activated protein kinase),

Mutacja genu K-RAS – związana jest ze zwiększoną aktywnością białek RAS w komórkach guza i mimo zahamowania aktywacji EGFR, obecność mutacji jest wskaźnikiem złego rokowania.

n/a - Nie analizowano

n/d - Nie dotyczy

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

NDL – niepożądane działania leku

NDRP = NSCLC - Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small cell lung cancer)

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE - National Institute for Clinical Excellence

NRCT - Badanie nierandomizowane (non-RCT)

ns – Wynik nie istotny statystycznie

ORR - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)

OS - Przeżycie całkowite (ang. overall survival)

PD - Progresa choroby (ang. progressive dDisease)

PFS - Czas wolny od progresji (ang. progression free survival)

PP- Analiza per protocol

PR - Częściowa odpowiedź (ang. partial response)

SCC - Rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell cancer)

SD - Stabilizacja choroby (ang. stable disease) definicja: pacjent nie kwalifikuje się do PR ani SD (zgodnie z wytycznymi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors))

SSCP - technika biologii molekularnej stosowana w wykrywaniu mutacji. Jest to metoda badania polimorfizmu konformacyjnego jednoniciowego DNA (ang. single strand conformation polymorphism)

STAT – Czynniki transkrypcyjne (ang. signal transducers and activators of transcription)

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)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Skrót zastosowane dla leków:

- Docetaksel - DOC
- Pemetreksed - PEM
- Gefitynibu -GEF
- Erlotynib - ERL

Spis treści

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	1
1. Podstawowe informacje o wniosku	9
2. Problem decyzyjny	12
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	15
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	16
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	16
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	17
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	18
2.3.1. Interwencje	18
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	18
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	18
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek.....	19
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	19
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	20
2.3.2. Komparatory	20
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	20
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	20
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	21
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	21
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	21
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	22
3. Opinie ekspertów	24
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	26
4.1. Rekomendacje kliniczne	26
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
5. Finansowanie ze środków publicznych	30
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	31
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	32
6.1. Analiza kliniczna	32
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	32

6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	33
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej.....	37
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna.....	37
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu.....	37
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	45
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu.....	45
6.2.	Analiza ekonomiczna	52
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej.....	52
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	60
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	60
6.2.3.1.	Informacje z raportu.....	60
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	65
6.3.1.	Metodologia oceny.....	66
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	72
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	72
6.3.3.1.	Informacje z raportu.....	72
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.....	74
6.4.	Uwagi do przedstawionego projektu programu terapeutycznego pt. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”- dotyczy substancji czynnych gefitynibu i erlotynib.....	76
7.	Podsumowanie.....	81
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	81
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	81
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	82
8.	Piśmiennictwo.....	90
9.	Załączniki.....	92

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	10.06.15	MZ-PLE-460-8365-277/GB/10
	10-09-11	MZ-PLE-460-8365-347/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)	11.06.15
---	----------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- 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
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) –
II linia leczenia**

AOTM-OT-0409

- 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)

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

Data sporządzenia wniosku

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Wnioskowana technologia medyczna:

erlotynib (Tarceva[®])

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc

Wnioskodawca (pierwotny):

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. docetaksel:
 - a. Docetaxel Teva: Teva Pharma B.V.
 - b. Docetaxel Winthrop: Aventis Pharma S.A.
 - c. Taxotere: Aventis Pharma S.A.
2. pemetreksed: Alimta: Eli Lilly Nederland B.V.
3. gefitynib: Iressa: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: przygotowanie rekomendacji w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego – pismo znak: MZ-PLE-460-8365-277/GB/10 z dnia 15.06.2010 r.

Pismem znak: MZ-PLE-460-8365-347/GB/10 z dnia 1.09.2010 r. przekazano projekt programu terapeutycznego i podkreślono konieczność rozdzielenie oceny erlotynibu na leczenie w II linii oraz leczenie podtrzymujące.

Tryb zlecenia: art. 31 efh ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Projekt terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” autorstwa [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] dotyczy zastosowania i finansowania ze środków publicznych w Polsce następujących substancji czynnych w następujących liniach leczenia:

[REDAKTOWANE]

Data wpłynięcia wniosku do AOTM: 17 czerwca 2010 roku (pismo z dnia 15 czerwca 2010 znak: MZ-PLE-460-8365-277/GB/10)

Data wpłynięcia dokumentów do AOTM:

- 29.04.2011 r. Analiza kliniczna: analiza problemu decyzyjnego i przegląd systematyczny, pismo firmy Roche z dn. 29.04.2010 r.
- 06.05.2011 r. Analiza ekonomiczna i Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wraz z modelami, pismo firmy Roche z dn. 06.05.2010 r.

2.1. Problem zdrowotny

Rak płuca (klasyfikowany wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 jako C.34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym. Rocznie w Polsce odnotowuje się około 20 tys. zachorowań na raka płuca, standaryzowane współczynniki zachorowań wynoszą 14 na 100 tys. kobiet oraz 60 na 100 tys. mężczyzn.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. W zależności od typu histologicznego wyróżnia się następujący podział:

- drobnokomórkowy rak płuca (ok. 15% wszystkich przypadków raka płuca) i
- niedrobnokomórkowy rak płuca – NDRP (ok. 80%), co uzasadnienie wiąże się z odmiennym przebiegiem klinicznym, podejściem terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania.

Pozostałe ok. 5% przypadków raka płuca stanowią inne, rzadsze, niesklasyfikowane typy nowotworów.

Najczęstsze postaci histopatologiczne niedrobnokomórkowego raka płuc to:

- rak płaskonabłonkowy (ang. epidermoid carcinoma lub squamous cell lung cancer – SCC) – złośliwy nowotwór nabłonkowy rozwijający się z nabłonka oskrzelowego, naciekający okoliczne tkanki i dający przerzuty do węzłów chłonnych
- rak wielkokomórkowy (ang. large cell carcinoma – LCC) niezróżnicowany NDRP występujący obwodowo
- gruczolakorak (ang. adenocarcinoma - AC) wykazujący różnicowanie gruczołowe lub wytwarzający śluzu

Czynniki ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe płuca: najważniejszym czynnikiem ryzyka raka płuca jest aktywne palenie tytoniu (ryzyko przypisane w krajach rozwiniętych 95% u mężczyzn i 68% u kobiet). Do innych ryzyka (5-10% zachorowań) należą bierne palenie tytoniu oraz ekspozycja zawodowa na azbest, niektóre metale i promieniowanie jonizujące (szczególnie w wyniku narażenia na radon).

Główne objawy kliniczne raka płuca to: kaszel, duszność, ból. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (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. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.

Źródło: AW-1, AW-12

Epidemiologia

Nowotwory płuca są nowotworami o złym rokowaniu. W polskiej populacji wśród chorych zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosił 12%, (10,8% wśród mężczyzn, 15,7% wśród kobiet). Wskaźniki te nie obiegają od obserwowanych w innych krajach europejskich - średnia europejska wynosiła 12%.

Chorobowość 5-letnia w Polsce została oszacowana na ponad 37000 (około 26000 i około 11000 kobiet), co jest bezpośrednim skutkiem znacznej liczby nowych rozpoznań i niskim wskaźnikiem przeżyć.

Liczba zarejestrowanych przypadków nowotworów płuca w latach 2004-2008

	Suma	2004	2005	2006	2007	2008
Nowotwory płuca ogółem	101170	20878	20408	20553	20112	19219
nieokreślone	33886	8050	6773	6947	6369	5747
mięsaki	110	20	25	16	26	23
drobnokomórkowy	13140	2668	2660	2609	2634	2569
niedrobnokomórkowy	54034	10140	10950	10981	11083	10880

Według danych przekazanych przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie faktyczna liczba osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuca może być większa, gdyż u około 1/3 pacjentów nie wpisano w karcie zgłoszenia nowotworu typu morfologicznego (dane poniżej).

Odsetek zarejestrowanych przypadków nowotworów płuca w latach 2004-2008

	Suma	2004	2005	2006	2007	2008
Nowotwory płuca ogółem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
nieokreślone	33,5%	38,6%	33,2%	33,8%	31,7%	29,9%
mięsaki	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
drobnokomórkowy	13,0%	12,8%	13,0%	12,7%	13,1%	13,4%
niedrobnokomórkowy	53,4%	48,6%	53,7%	53,4%	55,1%	56,6%

Zakładając, że częstość występowania drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca wśród nieokreślonych typów histologicznych jest podobna jak u tych pacjentów, u których określono typ morfologiczny, można szacować, że około 3800 zachorowań to zachorowania na drobnokomórkowego raka płuca i około 30 zachorowań to mięsaki płuca.

Obecnie obserwowano trendy współczynników zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca wykazującą malejącą od dwóch dekad tendencję u mężczyzn i rosnący trend u kobiet. Starzenie się polskiej populacji powoduje, że nawet przy malejącym trendzie współczynników u mężczyzn należy spodziewać się wzrostu liczby zgonów z powodu raka płuca u obu płci. Prognozy wskazują, że w 2025 roku można spodziewać się ponad 23000 zgonów u mężczyzn i ponad 9000 zgonów u kobiet.

Źródło: AW-16

Leczenie NDRP jest zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania nowotworu oraz rozpoznania histologicznego. Metody składające się na leczenie to m.in. zabiegi chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia, chemioradioterapia, terapia celowana.

Rozpoznanie raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego.

Według klasyfikacji TNM (tumor, nodus, metastases) wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV. Stadia najbardziej zaawansowane, stanowiące ok. 60 - 80% nowo rozpoznanych przypadków, charakteryzowane są następująco:

- stopień IIIB - każde T (guz), N3 (przerzuty do węzłów wnekowych lub śródpiersiowych po stronie przeciwnej niż guz lub/i przerzuty do węzłów nadobojczykowych), M0 (nieobecność przerzutów odległych); lub T4 (guz każdej wielkości naciekający jedną ze struktur: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, przełyk, kręgi, ostrogę główną lub z towarzyszącym nowotworowym wysiękiem opłucnowym, lub ze zmianami satelitarnymi w

- obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne), każde N (przerzuty do węzłów chłonnych), M0 (nieobecność przerzutów odległych)
- stopień IV - każde T (guz), N (przerzuty do węzłów chłonnych), M1 (obecność przerzutów do odległych narządów lub zmian satelitarnych po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne).

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 cisplatinę. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.

Leczenie celowane w raku płuca: w leczeniu celowanym chorych na NDRP kliniczne zastosowanie znalazły inhibitory EGFR (gefitynib, erlotynib) oraz inhibitory anigiogenezy. Punktem uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie są prawidłowe lub zmienione białka uczestniczące w kaskadzie przekazywania sygnału i kontroli podstawowych procesów życiowych (prolifercja i dojrzewanie, cykl komórkowy, apoptoza) komórek nowotworowych. W NDRP względnie częste są nieprawidłowości EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) tj. silna ekspresja białka, wysoki poziom polisomii lub amplifikacje oraz mutacje genu EGFR. Mutacje te występują częściej u chorych ze szczególnymi cechami klinicznymi (w tym – populacja wschodnioazjatycka, kobiety, osoby niepalące i gruczolakorak, zwłaszcza z komponentem oskrzelikowo-pęcherzykowym).

Źródło: AW-11

Uwaga Analityka: Dodatkowe informacje dotyczące zagadnienia oznaczania EGFR zostały przedstawione w załączniku do niniejszego opracowania zatytułowanym ” Molekularne czynniki predykcyjne” (AW-25).

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (art. 31a ust. 1 pkt. 2), w szczególności prowadzące do

- x przedwczesnego zgonu*
- x niezdolności do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych*
- x niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych*
- x przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby*
- x obniżenia jakości życia*

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Projekt terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” dotyczy zastosowania i finansowania ze środków publicznych w Polsce następujących substancji czynnych w następujących liniach leczenia:



Projekt programu przedstawiono w załączniku AW-7.

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

- zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu
- chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu
- nowotworów złośliwych
- przewlekłych chorób układu oddechowego
- ograniczenie skutków urazów powstałych w wyniku wypadków, w szczególności poprzez skuteczną rehabilitację osób poszkodowanych
- zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych
- zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostno-stawowego
- zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom
- ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych
- spożywaniem alkoholu
- używaniem substancji psychoaktywnych
- paleniem tytoniu
- przeciwdziałanie występowaniu otyłości i cukrzycy
- ograniczanie skutków zdrowotnych spowodowanych czynnikami szkodliwymi w środowisku pracy i zamieszkania
- poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- zapobieganie najczęstszym problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia
- rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności
- poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w wieku podeszłym



2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Iressa® (gefitinib)

- Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kinazy proteinowej
- kod ATC:L01XE02
- Substancja chemiczna: gefitinib
- Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane
- Dawkowanie: 250 mg (jedna tabletka) raz na dobę
- data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na świecie (FDA) – maj 2003 roku
- data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej **24.06.2009 roku**

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

- Liczebność populacji określona w stanowiskach Ekspertów

Stosowanie gefitynibu 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 osób w Polsce z tym wskazaniem (chorobowość) : 500-600 – oszacowania własne. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku ok.300 -400 chorych z powyższymi kryteriami. Dane na podstawie ogólnej liczby zachorowań podanej w biuletynie Nowotwory złośliwe w Polsce w roku 2008.Szczegółowe dane oszacowałem osobiście.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tarceva® (erlotynib)

- grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kinazy proteinowej
- kod ATC: L01XE03
- postać farmaceutyczna: tabletki powlekane
- dawkowanie w raku płuca: 150 mg (jedna tabletka) raz na dobę
- data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na świecie (FDA):
18 październik 2004 r.
- data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej:
19 wrzesień 2005 r.
- numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w EMA:
 - EU/1/05/311/001 25mg
 - EU/1/05/311/002 100mg
 - EU/1/05/311/003 150mg

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 33 komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny. EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i(lub) jej śmierci.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC):

Produkt Tarceva 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.

Produkt Tarceva 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.

Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia.

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

Rak trzustki:

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

Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Uwaga Analityka:

Przedstawiona ocena dotyczy wyłącznie technologii medycznej, jaką jest stosowanie erlotynibu 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, tj. II linii leczenia.

Stosowanie erlotynib w terapii podtrzymującej jest tematem oddzielnej oceny.

Źródło: AW-5

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

- druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

- druga i trzecia linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Chorzy z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP i potwierdzoną obecnością mutacji genu EGFR.

Liczba osób w Polsce z tym wskazaniem (chorobowość) : 500-600 – oszacowania własne.


Liczba nowych zachorowań w ciągu roku ok.300 -400 chorych z powyższymi kryteriami.

Dane na podstawie ogólnej liczby zachorowań podanej w biuletynie Nowotwory złośliwe w Polsce w roku 2008.Szczegółowe dane oszacowałem osobiście.



2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tarceva (erlotynib) w leczeniu raka płuca (ICD C34- 34.9) znajduje się w wykazie substancji czynnych Katalogu substancji czynnych finansowanych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu



- W ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca obecnie najczęściej stosowana jest chemioterapia z udziałem docetakselu lub pemetreksedu.



- Docetaksel lub pemetreksed w monoterapii.



- Monoterapia –docetaksel (zalecany typ histologiczny rak płaskonabłonkowy) lub pemetreksed (zalecany typ histologiczny rak niepłaskonabłonkowy).
- Erlotynib (Tarceva) , głównie u chorych z rakiem gruczołowym, niepalących.
- Gefitynib (Iressa), u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję



- W ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca obecnie najczęściej stosowana jest chemioterapia z udziałem docetakselu lub pemetreksedu.



- Docetaksel lub pemetreksed w monoterapii.



- Inhibitor kinazy tyrozynowe EGFR- Gefitynib (Iressa)



2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

- [REDACTED]
- Docetaksel

- [REDACTED]
- Docetaksel

- [REDACTED]
- Ceny porównywalne
- [REDACTED]

2.3.2.4. Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

- [REDACTED]
- W ramach drugiej linii leczenia gruczołowego raka płuca bardziej skutecznym postępowaniem jest stosowanie pemetreksedu.

- [REDACTED]
- W ramach drugiej linii leczenia niepłaskonabłonkowego typu raka płuca (rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy) najbardziej skutecznym postępowaniem jest zastosowanie pemetreksedu.

- W ramach II linii leczenia w typie raka płaskonabłonkowego stosowany jest docetaksel w monoterapii.

- [REDACTED]
- Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR
- [REDACTED]

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

- [REDACTED]
- W ramach drugiej linii leczenia można rozważyć zastosowanie chemioterapii z udziałem docetakselu lub pemetreksedu oraz – w przypadku obecności mutacji lub amplifikacji genu *EGFR* – erlotynib.

- [REDACTED]
- W drugiej linii leczenia należy rozważyć zastosowanie chemioterapii z zastosowaniem monoterapii docetaksem (rak płaskonabłonkowy) lub monoterapii pemetreksedem (rak

gruczolowy i wielkokomórkowy) lub monoterapii erlotynibem – w przypadku obecności mutacji aktywującej EGFR lub amplifikacji genu kodującego EGFR.

- W przypadku chorych ze stwierdzoną mutacją genu EGFR leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. Rekomendacje uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej .J Jassem i wsp. .Nowotwory 2010;60:258-270

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna AOTM wydała dotychczas 3 rekomendacje dotyczące finansowania technologii lekowych w leczeniu raka płuca.

Stanowiska / uchwały Rady Konsultacyjnej AOTM

Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)” – leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka opłucnej).</p> <p>Uzasadnienie:</p>

<p>świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <i>pemetreksed</i> (Alimta®)”</p>	<p>Rada nie może podejmować decyzji wpływających na dostępność terapii w innych wskazaniach niż wnioskowane, a takie konsekwencje miałyby zmiana zasad finansowania <i>pemetreksedu</i>, polegająca na usunięciu go z Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.</p>
<p>Uchwała nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania <i>erlotynibu</i> (Tarceva®) w leczeniu NSCLC w stadium III/IV po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii*</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie preparatu Tarceva®</p> <p>Uzasadnienie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dane dotyczące stosowania <i>erlotynibu</i> we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (2 miesiące). • Uzyskanie efektu zdrowotnego związane z bardzo dużymi nakładami finansowymi zdecydowanie przekracza akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

*Dnia 30.06.2008 roku Rada Konsultacyjna AOTM wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych *erlotynibu* (Tarceva®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium III/IV po niepowodzeniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii i rekomendowała nieumieszczanie go w wykazie leków refundowanych (**rekomendacja ta odnosiła się wyłącznie do finansowania produktu leczniczego w ramach wykazu leków refundowanych**).

3. Opinie ekspertów

- Argumenty za finansowaniem

Finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego i obecnością mutacji w genie *EGFR* (eksony 19. i 21.) lub zwiększonej liczby kopii genu *EGFR* – uzasadnienie stanowią wyniki dwóch analiza badania JBR.21:

- Shepherd i wsp. N Engl J Med 2005; 353: 123-132 – w porównaniu do placebo znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu (HR 0,70 – $p < 0,001$) oraz znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia dolegliwości i objawów (1-2 miesiące – $p = 0,03-0,04$);
- Tsao i wsp. N Engl J Med 2005; 353: 133-144 – zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznych korzyści w następstwie stosowania erlotynibu u chorych z nieprawidłowym stanem genu *EGFR*.
- Argumenty przeciw finansowaniu- brak
- Własne stanowisko

Finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego i obecnością mutacji w genie *EGFR* (eksony 19. i 21.) lub zwiększonej liczby kopii genu *EGFR*.

- Argumenty za finansowaniem:

Finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w drugiej i trzeciej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione tylko u chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego i obecnością mutacji aktywującej w genie kodującym EGFR lub z amplifikacją genu kodującego EGFR – uzasadnienie stanowią wyniki dwóch analiza badania JBR.21:

- Shepherd i wsp. N Engl J Med 2005; 353: 123-132 – w porównaniu do placebo znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu (HR 0,70 – $p < 0,001$) oraz znamienne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (9.7 wobec 8.0 tygodnia; $p < 0,001$) oraz znamienne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia (6.7 wobec 4.7 miesiąca; $p < 0,001$) oraz znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia dolegliwości takich jak kaszel i duszność (odpowiednio HR 0.75; $p = 0,041$ i HR 0.72; $p = 0,010$)
- Tsao i wsp. N Engl J Med 2005; 353: 133-144 – zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznych korzyści leczenia erlotynibem u chorych z obecną mutacją aktywującą w genie EGFR.
- Argumenty przeciw finansowaniu: brak
- Własne stanowisko:

Finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w drugiej i trzeciej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka

niepłaskonabłonkowego i obecnością mutacji aktywującej w genie kodującym EGFR lub amplifikacji genu kodującego EGFR.

- [REDACTED]
- Argumenty za finansowaniem:
 - W przypadku stwierdzenia mutacji genu EGFR u chorych, którzy nie byli leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR w I linii powinni otrzymać tę terapię jako leczenie II linii. Jest to zgodne ze standardami postępowania i daje szansę uzyskania większej skuteczności niż zastosowanie chemioterapii.
 - Argumenty przeciw finansowaniu: brak
 - Własne stanowisko: jak wyżej

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej- wspólne stanowisko grupy ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii przyjęte podczas spotkania w dniu 26 lutego 2010 r.

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.

Leki molekularnie ukierunkowane (tzw. "celowane") w zaawansowanym NDRP. W celowanym leczeniu chorych na NDRP kliniczne zastosowanie znalazły inhibitory EGFR 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.

Źródło AW-11

Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009

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).

Źródło AW-12

ASCO: American Society of Clinical Oncology ASCO 2010 Clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non–small-cell lung cancer

I. I linia 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.

II. II linia terapii

Rekomendacja B1

Docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetreksedu są rekomendowane w leczeniu II linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu standardowej terapii opartej na pochodnych platyny.

Źródło AW- 21

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011

I. I linia terapii

Pozytywna rekomendacja dla leczenia nowotworu innego niż płaskonabłonkowy po potwierdzeniu mutacji EGFR ((rekomendacja kategorii 1: wysoko oceniane dowody naukowe (RTC)- uzgodnione stanowisko NCCN))

II. II linia 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.

Źródło AW- 22

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.

- Czynniki predykcyjne:

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.

- I linia terapii

Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (erlotynib, gefitynib) jest rekomendowane, jako opcja dla pacjentów.

Na chwilę obecną nie rekomenduje się innych markerów molekularnych (poza oznaczaniem 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.

- II linia terapii

Rekomendowane jest podanie erlotynibu lub gefitynibu pacjentom w stanie sprawności 0-2.

Źródło AW- 23, AW-24

NCI: National Cancer Institute 2011

Epidermal Growth Factor Inhibitors in Patients with NSCLC EGFR Mutations

Wybrani pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania terapii inhibitorami EGFR-TKI. W wieloośrodkowym badaniu III fazy porównującym gefitinib to schematu karboplatyna i paklitaksel u pacjentów w I linii leczenia rasy azjatyckiej, którzy nigdy nie pali lub nie pali przez wiele lat (badanie IPASS) gefitinib 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.

Źródło AW- 37

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

HAS: Haute Autorite de Sante

W marcu 2006 roku agencja francuska **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%).

Źródło AW- 25

NICE: 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.

Źródło AW- 26

PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Australijska agencja w marcu 2006 roku wydała negatywną rekomendację odnośnie zastosowania erlotynibu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca 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.

Źródło AW- 27

SMC: Scottish Medicines Consortium

Szkocka agencja w maju 2006 roku wydała **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.

Źródło AW- 28

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego *erlotynib* (Tarceva®) – II linia leczenia

AOTM-OT-0409

█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

█
█
█
█

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Brak danych.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Do oceny przedstawiono :

- **Analizę problemu decyzyjnego** dla zastosowania produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii
- **Analizę efektywności klinicznej** produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) w porównaniu do wybranych komparatorów (docetaksel, pemetreksed)

Interwencja:

Ocenianą interwencję stanowi podawanie produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu leczenia (II lub kolejna linia terapii).

Komparatory:

Udziały poszczególnych terapii w leczeniu II rzutu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca opracowano na podstawie danych z badania ankietowego, przeprowadzonego na zlecenie Podmiotu odpowiedzialnego w 5 ośrodkach klinicznych w Polsce. Zdecydowano, że najbardziej odpowiednimi komparatorami dla porównania z erlotynibem w leczeniu II rzutu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym/przerzutowym będą:

- docetaksel oraz
- pemetreksed stosowane w monoterapii.

Uwaga Analityka: w analizie nie uwzględniono gefitynibu (Iressa) leku należącego podobnie, jak erlotynib do inhibitorów EGFR. W projekcie programu terapeutycznego jest on wskazany, jako lek, który można rozważać w II linii terapii na równi z erlotynibem. Należy jednak pamiętać, że gefitynib został zarejestrowany w UE 24.06.2009 r. i na dzień wykonania analiz prawdopodobne jest, że nie stanowił leku stosowanego szerzej w praktyce klinicznej.

Efekty zdrowotne:

Punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia, będą:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby (*Progression-Free Survival*; PFS)
- odpowiedź na leczenie (*Response Rate*; RR)
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (*Duration of Response*; RD)
- czas przeżycia całkowitego (*Overall Survival*; OS)
- odsetki przeżyć jednorocznych
- ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

W ramach oceny bezpieczeństwa, pod uwagę brane będzie ryzyko wystąpienia:

- działań niepożądanych o różnym stopniu nasilenia,
- jakiegokolwiek działania niepożądanego, związanego z zastosowanym leczeniem,
- zgonu z powodu działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem.

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Przedstawiona analiza problemu decyzyjnego oraz przegląd systematyczny są zgodne z Wytycznymi AOTM.

Wykonano przegląd systematyczny medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Analizowaną interwencję porównywano z:

- monoterapią docetakselem,
- monoterapią pemetreksedem.

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria wiarygodności, oceniono następnie pod kątem przydatności do analizy. Brano pod uwagę obecność rozpatrywanego komparatora w ramach jednego badania klinicznego (tzw. bezpośrednie badanie porównawcze ang. *head to head*), a więc zapewniającego możliwość bezpośredniego porównania stosowania erlotynibu w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do docetakselu i pemetreksedu. W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego, rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.

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

Odnaleziono:

- 1 badanie retrospektywne, obejmujące małą populację pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca
- 1 doniesienie konferencyjne (ASCO 2010), w ramach których bezpośrednio oceniano efekty kliniczne erlotynibu w porównaniu z pemetreksedem.

Ze względu na stosunkowo niską wiarygodność odnalezionych doniesień naukowych, zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych zdecydowano się na wykonanie **porównania pośredniego** poprzez wspólny komparator.

Wykazano, 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. Przeprowadzenie obu porównań wiąże się z istotnymi ograniczeniami.

Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy.

Rodzaj publikacji	Populacja	Rodzaj porównania	Komparator	Badanie
Badanie pierwotne - RTC	Chorzy na miejscowo zaawansowanego/przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuc, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii	pośrednie: erlotynib vs docetaksel	placebo/BSC (założenie, że placebo = BSC)	Sheperd 2005* vs Sheperd 2000**
Badanie pierwotne - RTC		pośrednie (podwójne): erlotynib vs pemetreksed	docetaksel (przy przyjęciu założenia powyżej)	Pierwsze porównanie: badanie vs badanie Drugie porównanie: Sheperd 2005* vs Sheperd 2004** vs Hanna 2004
Doniesienie konferencyjne dot. badania RCT		bezpośrednie: erlotynib vs pemetreksed	pemetreksed	Vamvakas 2010
Badania o niższej wiarygodności; z grupą kontrolną		Bezpośrednie: erlotynib vs pemetreksed	pemetreksed	Hong 2010

*na podstawie 7 publikacji: 1 badanie (BR 21) opisano w 5 pełnotekstowych publikacjach oraz 2 doniesieniach konferencyjnych - nazwa badania w poniższej analizie przyjęta od 1-szej publikacji, podobnie postąpiono w przypadku innych badań, dla których jest więcej niż jedna publikacja)

** na podstawie 2 różnych publikacji

Charakterystyka randomizowanych badania klinicznych włączonych do analizy

Badanie	Podtyp badania*	Ocena <i>Jadad</i>	Ośrodki wykonujące	Rodzaj badania	Stan upublicznienia
Sheperd 2005	IIA	3/5	Nie podano	<i>superiority</i>	opublikowane
Sheperd 2000	IIA	2/5	35 ośrodków na świecie	<i>superiority</i>	opublikowane
Hanna 2004	IIA	2/5	Nie podano	<i>non-inferiority</i>	opublikowane
Vamvakas 2010	IIA	-	9 ośrodków w Grecji	<i>non-inferiority</i>	niepublikowane
Hong 2010	IIIC	-	1 ośrodek w Korei Płd.	-	opublikowane

*podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

1. Analiza skuteczności klinicznej erlotynibu w porównaniu do docetakselu (ERL vs DOC)

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie ERL z DOC. Nie odnaleziono również badań, które pozwoliłyby na porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Stwierdzono, że możliwe będzie porównanie pośrednie przy założeniu, że podanie placebo jest równoznaczne z zastosowaniem leczenia objawowego (BSC).

Przyjmując powyższe założenie w celu przeprowadzenia porównania pośredniego uwzględniono wyniki:

- jednego pierwotnego badania klinicznego, w którym dokonano bezpośredniej oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ERL względem PL w analizowanym wskazaniu (Sheperd 2005)
- jednego badania klinicznego, w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie docetakselu z leczeniem objawowym (BSC) w terapii II rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc (Sheperd 2000).

Badania włączone do porównania pośredniego ERL vs DOC

Cechy	Badanie	
	Sheperd 2005*	Sheperd 2000**
	ERL vs PL	DOC vs BSC
Rodzaj badania	międzynarodowe, III fazy, z randomizacją, z podwójnym zamaskowaniem	międzynarodowe, III fazy, z randomizacją
Populacja	Chorzy na NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV, w ogólnym stanie sprawności ECOG 0-3 po wcześniejszym niepowodzeniu jednego lub dwóch schematów chemioterapii	Chorzy NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV, w ogólnym stanie sprawności ECOG 0-2, po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej jednego schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny
Zastosowane leczenie	1. Erlotynib 150 mg/dobę 2. Placebo	1. Docetaksel 100 lub 75 mg/m ² ; 1-godzinny wlew dożylny, w cyklu 3-tygodniowym 2. BSC (paliatywne leczenie objawowe)

Okres leczenia i obserwacji	14 miesięcy + 6 miesięcy obserwacji	nie podano
Analizowane punkty końcowe	<p>1. Czas przeżycia całkowitego</p> <p>2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby</p> <p>Wskaźniki odpowiedzi na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie jednoroczne • Czas trwania odpowiedzi, • Zgon z jakichkolwiek przyczyn • Profil bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia 	<p>1. Czas przeżycia całkowitego</p> <p>2. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie (oceniano tylko w grupie badanej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania odpowiedzi na leczenie • Przeżycie jednoroczne • Czas do progresji choroby • Zgon z jakichkolwiek przyczyn • Profil bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia

*1 badanie (BR 21) opisano w 5 pełnotekstowych publikacjach oraz 2 doniesieniach konferencyjnych - nazwa badania w poniższej analizie przyjęta od 1-szej publikacji, podobnie postąpiono w przypadku innych badań, dla których jest więcej niż jedna publikacja)

** 1 badanie opisane w 2 publikacjach

Wyniki dla porównania pośredniego ERL vs DOC

Przeprowadzenie porównania pośredniego ERL w dawce 150 mg/dobę z DOC w dawce 75 g/m² za pomocą wspólnego komparatora (placebo = BSC) było możliwe w przypadku dwóch punktów końcowych:

- czasu przeżycia całkowitego,
- ryzyka zgonu w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia badania.

W obu badaniach zastosowanie aktywnego leczenia wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. W przypadku porównania ERL z placebo, hazard względny braku przeżycia całkowitego wynosił 0,70 (95%CI: 0,58; 0,85; p < 0,001), z kolei w badaniu bezpośrednio porównującym DOC w dawce 75 g/m² oraz paliatywne leczenie objawowe (BSC), parametr ten wyniósł 0,59 (95%CI: 0,39; 0,91; p < 0,05).

	Sheperd 2005		Sheperd 2000	
	erlotynib (n=488)	Wspólny komparator		docetaksel 75 mg (n=55)
		placebo (n=243)	BSC (n=100)	

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego *erlotynib* (Tarceva®) – II linia leczenia

AOTM-OT-0409

Przeżycie całkowite	6,7	4,7	4,6	7,5
HR	1,19 (95%CI: 0,75 – 1,89); p= 0,4709			

W odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (*overall survival*; OS), wynik przeprowadzonego porównania pośredniego wskazał na **brak znamienych różnic** pomiędzy monoterapią ERL, a podawaniem DOC w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB lub IV stadium zaawansowania (HR=1,19; 95%CI: 0,75; 1,89; p=0,4709).

W zakresie przeżycia jednorocznego, porównanie bezpośrednie ERL oraz placebo wskazało na statystycznie istotną różnicę na korzyść aktywnego leczenia za pomocą ERL. Wykazano znamiennej różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi na korzyść terapii DOC podawanym w dawce 75 mg/m² w porównaniu z BSC.

	Sheperd 2005**		Sheperd 2000	
	erlotynib (n=488)	Wspólny komparator		docetaksel 75 mg (n=55)
		placebo (n=243)	BSC (n=100)	
Zgon w okresie 1 roku	343 (70,3%)*	193 (79,4%)*	88 (88%)	35 (63%)
RR	1,22 (95%CI: 0,96 – 1,55); p=0,1059			

* obliczono na podstawie krzywej Kaplan-Meiera przedstawionej w publikacji Sheperd 2005

Oszacowane w ramach porównania pośredniego ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia badania wykazało **brak statystycznie istotnej różnicy** między analizowanymi opcjami terapeutycznymi, tj. stosowaniem ERL lub DOC w dawce 75 mg/m² w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (RR=1,22; 95%CI: 0,96; 1,55; p=0,1059).

** Autorzy analizy zauważają, że do badania AW-35 2005 byli włączani również chorzy z gorszym rokowaniem w stanie ogólnym ECOG 3. Natomiast w badaniu AW-32 2000 mogli wziąć udział pacjenci w stanie ogólnym ECOG 0-2. Różnice te mogą wpływać na uzyskane wyniki.

2. Analiza skuteczności klinicznej erlotynibu w porównaniu do pemetreksedu (ERL vs PEM)

Nie odnaleziono randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących podawanie ERL w odniesieniu do PEM.

Odnaleziono 1 jednośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczne przeprowadzone z równoległą grupą kontrolną, w którym analizowano ERL w porównaniu z PEM (Hong 2010).

Odnaleziono również 1 doniesienie konferencyjne (plakat ASCO 2010), dotyczące nieopublikowanych wyników randomizowanego badania III fazy, w ramach którego bezpośrednio oceniano ERL w porównaniu z PEM (Vamvakas 2010).

Możliwe będzie przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego pomiędzy ERL a PEM, na podstawie wyników:

- jednego pierwotnego badania klinicznego, w którym dokonano bezpośredniej oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ERL względem PL w analizowanym wskazaniu (Sheperd 2005)
- jednego badania klinicznego, w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie DOC z leczeniem objawowym w terapii II rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (Sheperd 2000)
- jednego badania klinicznego, w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie PEM z DOC w analizowanym wskazaniu (Hanna 2004).

Badania włączone do podwójnego porównania pośredniego ERL vs PEM

Cechy	Badanie		
	Sheperd 2005	Sheperd 2000	Hanna 2000
Rodzaj badania	Międzynarodowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem	Międzynarodowe badanie kliniczne III fazy, bez zamaskowania	Międzynarodowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z randomizacją, bez zamaskowania
Populacja	Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB/IV,	Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB/IV, w	Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB/IV,

	w stanie sprawności ECOG 0-3, po wcześniejszym niepowodzeniu jednego lub dwóch schematów chemioterapii	stanie sprawności ECOG 0-2, po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej jednego schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny	w stanie sprawności ECOG 0-2, po wcześniejszym niepowodzeniu tylko jednego schematu chemioterapii dla stadium zaawansowanego choroby
Zastosowane leczenie	1. Erlotynib 150 mg/dobę; doustnie 2. placebo	1. docetaksel 75 lub 100 mg/m ² ; 1-godzinny wlew dożylny, w cyklu 3-tygodniowym 2. BSC (paliatywne leczenie objawowe)	1. pemetreksed 500 mg/m ² ; 10 min. wlew dożylny (+ wit. B ₁₂) 2. docetaksel 75 mg/m ² ; 1-godzinny wlew dożylny, w cyklu 3-tygodniowym
Okres leczenia i obserwacji	14 miesięcy leczenia + 6 miesięcy obserwacji	nie podano	12 miesięcy leczenia + 7,5 miesiąca obserwacji
Analizowane punkty końcowe	1. Czas przeżycia całkowitego 2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby 3. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie 4. Przeżycie jednoroczne 5. Profil bezpieczeństwa	1. Czas przeżycia całkowitego 2. Czas do wystąpienia progresji 3. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie (tylko w grupie badanej), 4. Czas trwania odpowiedzi 5. Przeżycie jednoroczne 6. Profil bezpieczeństwa	1. Czas przeżycia całkowitego 2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby 3. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie 4. Czas trwania odpowiedzi 5. Przeżycie jednoroczne 6. Profil bezpieczeństwa

Wyniki dla porównania **bezpośredniego** ERL vs PEM (Vamvakas 2010)

U żadnego z pacjentów zarówno z grupy badanej, jak i grupy kontrolnej nie stwierdzono wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana erlotynib (n=163)	Grupa kontrolna pemetreksed (n=161)	RB lub HR (95%CI)	p
Obiektywna odpowiedź na leczenie	13 (8,0%)	19 (11,8%)	0,67 (0,35-1,30)	0,248
Stabilna choroba	28 (17,2%)	37 (23,0%)	0,75 (0,48-1,15)	> 0,05
Kontrola choroby*	41 (25,2%)	56 (34,8%)	0,72 (0,51-1,01)	0,058
Czas przeżycia całkowitego – mediana (miesiące)	7,9 (5,6; 9,7)	8,9 (6,6; 11,4)	bd	0,916
Czas do progresji choroby – mediana (miesiące)	3,6 (2,8; 4,3)	2,7 (2,0; 3,5)	bd	0,299
Przeżycie jednoroczne	59 (35,7%)	64 (38,5%)	0,92 (0,69; 1,22)	> 0,05

*suma odpowiedzi całkowitych, częściowej i stabilizacji (definicja podana przez autorów analizy)

Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych różnica między porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie była istotna statystycznie.

W badaniu oceniano także skuteczność obu leków w zależności od typu histologicznego nowotworu płuca. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że zastosowanie erlotynibu zamiast pemetreksedu w grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii płaskonabłonkowej wiąże się ze statystycznie istotnym wydłużeniem czasu przeżycia do progresji choroby (4,0 vs 2,3 miesiące; p=0,016). Z kolei, w subpopulacji chorych na raka płuca o histologii niepłaskonabłonkowej poddanych terapii pemetreksedem, raportowano znamienne większy odsetek kontroli choroby w porównaniu do erlotynibu (39,2% vs 25,6%; p=0,022).

Wyniki dla porównania **bezpośredniego** ERL vs PEM (Hong 2010)*

Oceniany punkt końcowy	erlotynib (n=17)	pemetreksed (n=19)	RB/HR (95%CI)	P
Obiektywna odpowiedź na leczenie	2 (12,5%)	1 (5,3%)	2,23 (0,31-16,28)	> 0,05
Kontrola choroby	9 (50,0%)	1 (5,3%)	10,06 (1,97-58,59)	<0,01
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – mediana (miesiące)***	4,4	1,7	0,30 (0,13;0,72)**	<0,001
Progresja choroby	13 (76,5%)	20 (100%)	0,76 (0,54; 0,996)	<0,05
Czas przeżycia całkowitego – mediana (miesiące)	21,5	5,6	0,20 (0,06;0,63)**	<0,05
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	5 (29,4%)	8 (40,0%)	0,73 (0,29; 1,75)	>0,05

*obliczenia autorów analizy

** obliczono za pomocą estymacji punktowej wartości względnego hazardu z wykorzystaniem metody Poissona, ponieważ w publikacji nie podano wartości HR dla porównania parametru PFS pomiędzy erlotynibem a pemetreksedem

***analiza wieloczynnikowa przeprowadzona w podgrupach wskazała na zróżnicowanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od czynników prognostycznych.

W odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, statystycznie istotną różnicę na korzyść ERL w porównaniu z PEM raportowano w przypadku chorych:

- na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii niepłaskonabłonkowej ($p < 0,01$),
- palących tytoń w przeszłości lub obecnie ($p = 0,02$),
- w dobrym stanie sprawności ogólnej tj. ECOG 0-1 ($p < 0,01$),
- u których nie wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu cytotoksycznym ($p < 0,01$).

Autorzy analiz zwrócili uwagę na ograniczenia metodologiczne (badanie nierandomizowane, bardzo mała liczba pacjentów w porównywanych grupach, różnice dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów - źle zbilansowane grupy pod względem demograficznym oraz klinicznym, włączenie tylko pacjentów rasy żółtej), które powodują, że uzyskane wyniki **nie mogą** stanowić podstawy oceny klinicznej erlotynibu względem pemetreksedu.

Wyniki dla porównania **pośredniego** ERL vs PEM

Przeprowadzenie porównania podwójnie pośredniego było możliwe w przypadku:

- czasu przeżycia całkowitego,
- ryzyka zgonu w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia.

Wynik porównania pośredniego ERL vs PEM

	Sheperd 2005		Sheperd 2000		Hanna 2004	
	<u>erlotynib</u> (n=488)	Wspólny komparator		docetaksel (n=55)	<u>pemetreksed</u> (n=265)	docetaksel (n=276)
		placebo (n=243)	BSC (n=100)			
Przeżycie całkowite	6,7	4,7	4,6	7,5	8,3	7,9
HR	HR=1,19 (95%CI: 0,75 – 1,89); p=0,4709				HR=0,99 (95%CI: 0,80 – 1,20); p=0,2260	
HR	HR=1,20 (95%CI: 0,75 – 1,91); p= 0,4457					
Przeżycie 1- roczne	145 (29,7%)	50 (20,6%)	12 (12%)	20 (37%)	79 (29,7%)	82 (29,7%)
RR	RR=1,22 (95%CI: 0,96 – 1,55); p=0,1059				RR=1,00 (95%CI: 0,89 – 1,11); p > 0,05	
RR	RR=1,22 (95%CI: 0,94 – 1,59); p=0,1382					

W ocenie czasu przeżycia całkowitego wynik przeprowadzonego podwójnego porównania pośredniego wskazał na brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy stosowaniem ERL i PEM.

W wyniku przeprowadzonego podwójnego porównania pośredniego wykazano, że pomiędzy stosowaniem ERL a terapią PEM brak jest statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia badania.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

- Analiza profilu bezpieczeństwa ERL w porównaniu do DOC (porównanie pośrednie)

W celu oceny profilu bezpieczeństwa ERL oraz DOC wykonano porównanie pośrednie wyników badań Shepred 2005 (ERL vs PL) i Sheperd 2000 (DOC vs BSC).

Przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa stosowania ERL z DOC za pomocą wspólnego komparatora (przy założeniu: PL = BSC), możliwe było w przypadku następujących punktów końcowych:

	Shepred 2005		Sheperd 2000	
	erlotynib (n=485)	Wspólny komparator		docetaksel 75 mg (n=55)
		placebo (n=242)	BSC (n=100)	
Nudności	194 (40%)	82 (34%)	26 (26,0%)	20 (36,4%)
RR	RR=0,84 (95%CI: 0,50 – 1,43); p=0,5259			
Wymioty	121 (25%)	56 (23%)	22 (22,0%)	13 (23,6%)
RR	RR=1,00 (95%CI: 0,52 – 1,95); p=0,9918			
Biegunka	267 (55%)	46 (19%)	5 (5,0%)	20 (36,4%)
RR	RR=0,40 (95%CI: 0,15 – 1,04); p=0,0608			
Infekcje	165 (34%)	51 (21%)	21 (21,0%)	17 (30,9%)
RR	RR=1,10 (95%CI: 0,59 – 2,02); p=0,7676			
Zapalenie j.ustnej	92 (19%)	7 (3%)	4 (4,0%)	14 (25,5%)
RR	RR=1,03 (95%CI: 0,28 – 3,79); p=0,9639			

Zgon z powodu zapalenia płuc*	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)
RR	RR=0,09 (95%CI: 0,00 – 6,27); p=0,2681			
Anemia o 3°/4° nasilenia	0 (0%)	01 (0%)	11 (10,6%)	3 (5,5%)
RR	RR=1,01 (95%CI: 0,02 – 61,25); p=0,9968			

* W grupie pacjentów poddanych terapii ERL, a także wśród chorych otrzymujących PL w badaniu Sheperd 2005 raportowano po jednym przypadku zgonu z powodu wystąpienia zapalenia płuc. W badaniu klinicznym Sheperd 2000, w grupie chorych otrzymujących DOC w dawce 75 mg/m² stwierdzono 1 przypadek zgonu z powodu rozwoju zapalenia płuc.

Porównanie pośrednie częstości występowania innych działań niepożądanych, które raportowano w pierwotnych badaniach klinicznych, było **niemożliwe do przeprowadzenia ze względu na ich różny charakter**.

W publikacji Sheperd 2005 poza działaniami niepożądanymi związanymi z przewodem pokarmowym, takimi jak biegunka lub nudności, raportowano specyficzne działania niepożądane bezpośrednio związane z zastosowaną interwencją, czyli wystąpienie toksyczności dermatologicznej (wysypka). W badaniu Sheperd 2000, które dotyczyło stosowania DOC, obserwowano przede wszystkim toksyczność hematologiczną typową dla leków cytostatycznych. W publikacji Sheperd 2000 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych o charakterze hematologicznym, jakie raportowano w grupie chorych poddanych terapii DOC, nie podano jednak częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych w grupie kontrolnej, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego z ERL. Odnaleziono jednak informację, że w grupie kontrolnej, u 10,6% chorych raportowano wystąpienie anemii o 3. lub 4. stopniu nasilenia. W grupie otrzymującej DOC w dawce 75 mg/m² odsetek ten wyniósł 5,5%. Ponieważ w publikacji Sheperd 2005 nie przedstawiono danych dotyczących toksyczności hematologicznej, należy założyć, że nie wystąpiła ona u żadnego z pacjentów poddanych terapii ERL.

• Analiza profilu bezpieczeństwa ERL w porównaniu do PEM

Wyniki dla porównania bezpośredniego ERL vs PEM (Vamvakas 2010)

○ Hematologiczne działania niepożądane o 3° nasilenia

Punkt końcowy	erlotynib (n=166)	pemetreksed (n=166)	RR (95%CI)	P
Leukopenia	-	4 (2,4%)	0,0 (0,0; 0,94)^	<0,05
Neutropenia	-	9 (5,4%)	0,0 (0,0; 0,42)^	<0,05
Anemia	1 (0,6%)	2 (1,2%)	0,5 (0,06; 3,78)	>0,05
Trombocytopenia	-	3 (1,8%)	0,0 (0,0; 1,27)^	>0,05
Gorączka neutropeniczna	-	-	-	-

^ iloraz szans (OR) obliczony metodą Peto

Oszacowane ryzyko względne wskazało na statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść erlotynibu w odniesieniu do częstości występowania leukopenii oraz neutropenii o 3. stopniu nasilenia. U żadnego z pacjentów poddanych leczeniu nie obserwowano gorączki neutropenicznej o 3. stopniu nasilenia.

W przypadku hematologicznych działań niepożądanych o 4. stopniu nasilenia, jedynie w grupie chorych otrzymujących pemetreksed raportowano wystąpienie neutropenii (2 chorych; 1,2%) oraz trombocytopenii (3 pacjentów; 1,8%).

○ Inne działania niepożądane o 3° nasilenia

Punkt końcowy	erlotynib (n=166)	pemetreksed (n=166)	RR (OR) (95%CI)	wartość p
Nudności	2 (1,2%)	-	7,43 (0,46; 119,35)^	>0,05
Wymioty	1 (0,6%)	-	7,39 (0,15; 372,38)^	>0,05
Biegunka	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1,0 (0,10; 9,53)	>0,05

Zapalenie błon śluzowych	1 (0,6%)	-	7,39 (0,15; 372,38)^	>0,05
Neurotoksyczność	1 (0,6%)	-	7,39 (0,15; 372,38)^	>0,05
Astenia	1 (0,6%)	10 (6,0%)	0,10 (0,02; 0,59)	<0,05
Wysypka skórna	8 (4,8%)	-	7,72 (1,19; 31,31)^	<0,05

^ iloraz szans (OR) obliczony metodą Peto

Porównanie częstości występowania niehematologicznych działań niepożądanych o 3. stopniu nasilenia wykazało brak znamienych różnic pomiędzy grupami za wyjątkiem znamienne większego ryzyka wystąpienia wysypki skórnej w przypadku terapii erlotynibem (OR = 7,72; 95%CI: 1,19; 31,31; p < 0,05) oraz znamienne większego ryzyka wystąpienia astenii w czasie leczenia pemetreksedem (RR=0,10; 95%CI: 0,02; 0,59; p < 0,05).

Ponadto, wystąpienie astenii o 4. stopniu nasilenia raportowano u 2 (1,2%) pacjentów poddanych terapii pemetreksedem, natomiast u 1 pacjenta otrzymującego erlotynib obserwowano wysypkę skórą o 4. stopniu nasilenia. Raportowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Wyniki dla porównania **bezpośredniego** ERL vs PEM (Hong 2010 - badanie retrospektywne)

Bezpośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa erlotynibu oraz pemetreksedu oparte na wynikach badania retrospektywnego wykazało w grupie chorych leczonych erlotynibem znamienne wyższe ryzyko wystąpienia:

- biegunki (OR = 11,57; 95%CI: 1,79; 74,74; p < 0,05),
- zaburzeń skórnych (RR=11,76; 95%CI: 2,32; 68,06; p < 0,05).

Działania niepożądane o charakterze dermatologicznym obejmowały występowanie wysypki, nadmiernej suchości skóry, świądu oraz zmian trądzikowych.

Wyniki dla porównania podwójnego **pośredniego** ERL vs PEM

Ze względu na brak wiarygodnych, prospektywnych i randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio profil bezpieczeństwa erlotynibu z pemetreksedem zdecydowano o przeprowadzeniu porównania podwójnie pośredniego z wykorzystaniem wyników uzyskanych w ramach pośredniego porównania erlotynibu z docetakselem, a także wyników randomizowanego badania, w którym porównywano bezpieczeństwo stosowania docetakselu z pemetreksedem w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego między erlotynibem a pemetreksedem stosowanych w ramach chemioterapii II (lub kolejnego) rzutu było możliwe dla wspólnych punktów końcowych, raportowanych w badaniach, takich jak: częstość występowania nudności, wymiotów, biegunki oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Wynik porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności o jakimkolwiek stopniu nasilenia

	erlotynib (n=485)	Wspólny komparator		docetaksel (n=55)	pemetreksed (n=265)	docetaksel (n=276)
		placebo (n=242)	BSC (n=100)			
Nudności	194(40%)	82(34%)	26(26,0%)	20(36,4%)	82(30,9%)	46(16,7%)
RR	RR=0,84 (95%CI: 0,50 – 1,43); p=0,5259				RR=1,86 (1,35 – 2,56)	
RR	RR=0,45 (95%CI: 0,25 – 0,84); p=0,0118					

Wynik porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymiotów o jakimkolwiek stopniu nasilenia

	erlotynib (n=485)	Wspólny komparator		docetaksel (n=55)	pemetreksed (n=265)	docetaksel (n=276)
		placebo (n=242)	BSC (n=100)			
Wymioty	121(25%)	56(23%)	22(22,0%)	13(23,6%)	43(16,2%)	33(12,0%)
RR	RR=1,00 (95%CI: 0,52 – 1,95); p=0,9918				RR=1,36 (0,89 – 2,06); p>0,05	
RR	RR=0,74 (95%CI: 0,34 – 1,62); p=0,4508					

Wynik porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia

	erlotynib (n=485)	Wspólny komparator		docetaksel (n=55)	pemetreksed (n=265)	docetaksel (n=276)
		placebo (n=242)	BSC (n=100)			
Biegunka	267(55%)	46(19%)	5(5,0%)	20(36,4%)	34(12,8%)	67(24,3%)

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego *erlotynib* (Tarceva®) – II linia leczenia

AOTM-OT-0409

RR	RR=0,40 (95%CI: 0,15 – 1,04); p=0,0608	RR=0,53 (0,36 – 0,77); p < 0,05
RR	RR=0,60 (95%CI: 0,22 – 1,66); p=0,3282	

Wynik porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej o jakimkolwiek stopniu nasilenia

	erlotynib (n=485)	Wspólny komparator		docetaksel (n=55)	pemetreksed (n=265)	docetaksel (n=276)
		placebo (n=242)	BSC (n=100)			
Zapalenie jamy ustnej	92(19%)	7(3%)	4(4,0%)	14(25,5%)	39 (14,7%)	47(17,4%)
RR	RR=1,03 (95%CI: 0,28 – 3,79); p=0,9639			RR=0,85 (0,57 – 1,24); p > 0,05		
RR	RR=1,19 (95%CI: 0,31 – 4,64); p=0,7996					

Wynik porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki o jakimkolwiek stopniu nasilenia

	erlotynib (n=485)	Wspólny komparator		docetaksel (n=55)	pemetreksed (n=265)	docetaksel (n=276)
		placebo (n=242)	BSC (n=100)			
Wysypka	369(76%)	41(17%)	0(0,0%)	0(0,0%)	37(14,0%)	17(6,2%)
RR	RR=2,49 (95%CI: 0,05 – 125,07); p=0,645			RR=2,27 (1,31; 3,92); p < 0,05		
RR	RR=1,10 (95%CI: 0,02 – 57,33); p=0,9629					

Wynik porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia o jakimkolwiek stopniu nasilenia

	erlotynib (n=485)	Wspólny komparator		docetaksel (n=55)	pemetreksed (n=265)	docetaksel (n=276)
		placebo (n=242)	BSC (n=100)			
Zmęczenie	383(79%)	179(74%)	0(0,0%)	0(0,0%)	90(34,0%)	99(35,9%)
RR	RR=0,59 (95%CI: 0,01 – 29,46); p=0,7925				RR=0,95 (0,75; 1,19); p > 0,05	
RR	RR=0,63 (95%CI: 0,01 – 31,33); p=0,8111					

Dodatkowo w opracowaniu autorzy analiz przedstawiono wyniki kilkunastu badań o niższej wartości dowodów naukowych (głównie badania retrospektywne) dotyczących leczenia raka płuca z użyciem erlotynibu. Wyniki tych badań potwierdzają profil bezpieczeństwa erlotynibu opisany w ChPL Tarceva.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa erlotynibu.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, wynikających z zastosowania leku, należały:

- wysypka (75%) i
- biegunka (54%).

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.

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

Dane dotyczące produktu Tarceva® stosowanego jako terapia podtrzymująca po leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc oraz stosowanego w leczeniu raka trzustki potwierdziły wcześniej opisany profil bezpieczeństwa.

FDA- informacje na temat Tarcevy (erlotynib):

- wrzesień 2008: informacja o uszkodzeniach wątroby dotyczących pacjentów stosujących erlotynib
- kwiecień 2009: informacja oparta na analizie doniesień po dopuszczeniu produktu do obrotu dotycząca wystąpień uszkodzeń przewodu pokarmowego (z perforacją włącznie), powikłań skórnych (w tym zespołu Stevensa- Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka) oraz powikłań okulistycznych (owrzodzenia i perforacja rogówki, stany zapalne spojówek)

Informacje te są uwzględnione w ChPL zatwierdzonej przez EMA.

6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport pt. „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii w warunkach polskich w odniesieniu do wybranych komparatorów” oraz dodatkowo wykonano wyszukiwania własne. [REDACTED]

[REDACTED] Do raportu dołączono plik Excel, który zawiera arkusze obliczeniemi do analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Raport został zlecony i sfinansowany przez Roche Polska Sp. z o.o.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie przedstawionej równoległe, opisywanej wcześniej analizy klinicznej opisanej w rozdziale.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.

W celu oszacowania efektywności kosztowej w analizie podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzono modelowanie. Zastosowano model markowa wykonany w programie Microsoft Excel®, który załączono do analizy.

[REDACTED]

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leku Tarceva® (erlotynib) w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii, w odniesieniu do monoterapii pemetreksedem lub docetakselem.

Kryteria PICO w oparciu o które wykonano analizę wnioskodawcy.

P – Populacja	chorzy na miejscowo zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca lub nie drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii
I - Interwencja	Tarceva® (erlotynib) podawany do progresji choroby w dawce 150 mg na dobę
C - Komparatory	pemetreksed (podawany w dawce 500 mg na m ² powierzchni ciała pacjenta co 21 dni przez 6 cykli) lub docetaksel (podawany w dawce 75 mg na m ² powierzchni ciała pacjenta co 21 dni do progresji choroby)
O - Punkty końcowe	skuteczność kliniczna (czas przeżycia wolny od progresji choroby - PFS, odsetek uzyskanych odpowiedzi na leczenie - ORR, czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas przeżycia całkowitego OS. bezpieczeństwo ocenianych schematów leczenia (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych i działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem)

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie przyjęto horyzont czasowy

Prowadzono dyskontowanie

Ocenianymi efektami zdrowotnymi była jakość życia mierzona latami życia skorygowane o jakość (QALY).

Analizę przeprowadzono z założeniem, że erlotynib będzie finansowany w ramach programu terapeutycznego „Leczenie niedrobnokomorkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej”.

W związku z brakiem statystycznie istotnych różnic w efektywności klinicznej różnice w użyteczności jakie pojawiały się podczas stosowania poszczególnych technologii medycznych wynikały z różnic związanych z częstością występowania działań niepożądanych, jakie im towarzyszyły. Brano pod uwagę jedynie działania niepożądane występujące w 3 stopniu lub 4 stopniu. Założono, że działania niepożądane występują podczas pierwszego cyklu i są leczone podczas jednego cyklu. Dane na temat częstości działań niepożądanych dla erlotynibu i pemetreksedu pochodzą z badania [Vamvakas 2010]. Dane dla docetakselu w odniesieniu do neutropenii pochodzą z badań [Shepherd 2000, Orlewska 2006]. Dla innych działań niepożądanych dla docetakselu założono, że będą one takie same jak dla erlotynibu.

Przyjęte w analizie ekonomicznej odsetki występowania działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Erlotynib	Pemetreksed	Docetaksel
Leukopenia stopnia 3.	0,0%	2,4%	0,0%*
Neutropenia stopnia 3.	0,0%	5,4%	25,0%**
Astenia stopnia 3.	0,6%	6,0%	0,6%*
Wysypka skórna stopnia 3.	4,8%	0,0%	4,8%*
Neutropenia stopnia 4.	0,0%	1,2%	40,0%**

*) założono, że wartości będą takie same jak w przypadku erlotynibu

***) przyjęte na podstawie badań [Shepherd 2000, Orlewska 2006]

Uwagi Analityka:

1. Dla wszystkich działań niepożądanych założono, że występują tylko raz w przeciągu całego leczenia. W rzeczywistej praktyce prawdopodobne jest to, że dane działanie niepożądane może wystąpić kilkakrotnie. Takie założenie może prowadzić do poważnego niedoszacowania wpływu działań niepożądanych na użyteczność oraz na koszty.
2. Założenia dotyczące częstotliwości występowania neutropenii dla docetakselu zostały określone na podstawie innego badania niż dla erlotynibu i pemetreksedu i zestawianie ich do przeprowadzenia wspólnej analizy powoduje heterogeniczność danych wejściowych. Może mieć to pewien wpływ na niepewność oszacowań
3. W analizie brano pod uwagę jedynie działania niepożądane występujące w stopniu 3 lub 4. W rzeczywistej praktyce wydaje się wielce prawdopodobne, że również działania niepożądane o niższych stopniach nasilenia będą wpływały na obniżenie jakości życia i prawdopodobnie

również część działań niepożądanych o niższym stopniu nasilenia będzie leczona i tym samym będzie powodowało generowanie kosztów dla płatnika.

W celu oszacowania odpowiednich użyteczności dokonano wyszukiwania badań opisujących jakość życia w przedmiotowej chorobie. Po przeprowadzeniu wyszukiwania i selekcji artykułów zdecydowano się użyć danych z badania [Nafees 2006]. Użyteczność stanu „brak progresji” z leukopenią stopnia 3 przyjęto na poziomie równym użyteczności w stanie „brak progresji” z neutropenią stopnia 3 – ze względu na brak danych w badaniu w odniesieniu do pierwszej opcji.

Wartości użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej.

W analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Analizowano jedynie koszty różniące poszczególne terapie. Zużycie zasobów zostało określone na podstawie przeprowadzonej przez wykonawcę analizy ankiety pośród ekspertów (4 ekspertów klinicznych i 1 ekspert w dziedzinie rozliczeń z NFZ). Wyceny kosztowej dokonano na podstawie dokumentów Narodowego Funduszu Zdrowia (Katalogi substancji czynnych, Zarządzenia Prezesa NFZ, Informatory o umowach NFZ). Do rozpatrywanych kosztów należały:

- koszt chemioterapii II rzutu (koszt podania chemioterapii oraz koszt substancji czynnych),

Oszacowane w analizie wnioskodawcy koszty poszczególnych leków.

Zmienna	Erlotynib	Pemetreksed	Docetaksel
Dawkowanie w jednym cyklu			

Wielkość dawki w mg	■	■	■
Wycena 1 mg w PLN	■	■	■
Koszt na cykl w PLN	■	■	■

Ceny podawania leków w przeliczeniu na cykl wahały się od ok 5 tys. PLN do prawie 10 tys. PLN.

Oszacowane w analizie wnioskodawcy koszty związane z podaniem poszczególnych leków

Nazwa	Zużycie zasobów.	■
Erlotynib	Lek wydawany podczas porady ambulatoryjnej, stosowany doustnie. (przyjęcie w programie)	■
Pemetreksed	Podanie dożylne w ramach hospitalizacji onkologicznej jednodniowej.	■
Docetaksel	j.w.	■

- koszt monitorowania pacjentów (w stanie „brak progresji” oraz „progresja”),

W ramach analizy podstawowej założono takie same koszty monitorowania zarówno w przypadku pacjentów leczonych w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu chemioterapii, jak i w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.



Na koszty monitorowania pacjentów w stanie „progresja” składają się koszty wizyt kontrolnych oraz koszty leczenia paliatywnego. Oszacowania zasobów dokonano na podstawie danych z ankiety eksperckiej.

Uwagi Analityka:

W związku z faktem, że analiza była prowadzona z założeniem, że „stosowanie produktu leczniczego Tarceva® w analizowanym wskazaniu będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ” dla szacowania kosztów monitorowania leczenia w stanie „bez progresji” zużycie zasobów w postaci ryczałtu na diagnostykę w ramach programu terapeutycznego powinno stanowić element scenariusza podstawowego, a ewentualnie inne opcje powinny być rozpatrywane w ramach analizy wrażliwości. Co prawda przyjęte założenie jest konserwatywne (dla określonych wysokości kosztów), ale należy zauważyć, że leczenie raka płuc jest procesem wymagającym stosunkowo dużych nakładów na diagnostykę i można domniemywać, że ryczałt na diagnostykę dla tego programu będzie wyższy niż przyjęta średnia z innych programów.

- koszt terapii działań niepożądanych związanych z terapią niedrobnokomórkowego raka płuca.

Na koszty leczenie działań niepożądanych składają się koszty wykorzystywanych świadczeń NFZ oraz koszty refundacji stosowanych leków. Oszacowania zużycia zasobów dokonano na podstawie wyników przeprowadzonej ankiety eksperckiej, a następnie dokonano uśrednienia wyników.

Odmienne szacowano koszty neutropenii w stopniu 4. Założono, że u pacjentów, u których wystąpi zostanie podane leczenie, a we wszystkich następnych cyklach będzie stosowana profilaktyka przeciw neutropenii. W celu oszacowania kosztów stopnia określono, że dojdzie do wykorzystania jednej porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią oraz kosztowi wskazanych przez ekspertów produktów leczniczych zawierających filgrastym lub pegfilgrastym.

Oszacowane w analizie koszt leczenia poszczególnych rodzajów działań niepożądanych obliczone na podstawie zużytych świadczeń i leków, uwzględniają odsetek pacjentów u których poszczególne metody leczenia są stosowane.

Działanie niepożądane	
Leukopenia stopnia 3.	
Neutropenia stopnia 3.	
Astenia stopnia 3.	
Wysypka skórna stopnia 3.	

Neutropenia stopnia 4. (w cyklu wystąpienia)	██████████
Neutropenia stopnia 4. (w każdym kolejnym cyklu leczenia – profilaktyka wtórna)	██████████

Uwagi Analityka:

Należy zwrócić uwagę na fakt, że koszty dla neutropenii w stopniu 4 zostały oszacowane inaczej niż dla pozostałe działań niepożądanych – założono zużycie zarówno wizyt jak i leków na poziomie 100%, a na przykład dla neutropenii na poziomie 3 zużycie leków według opinii ekspertów nie przekraczało 50%.

Oszacowane w analizie wnioskodawcy całkowite koszty porównywanych interwencji.

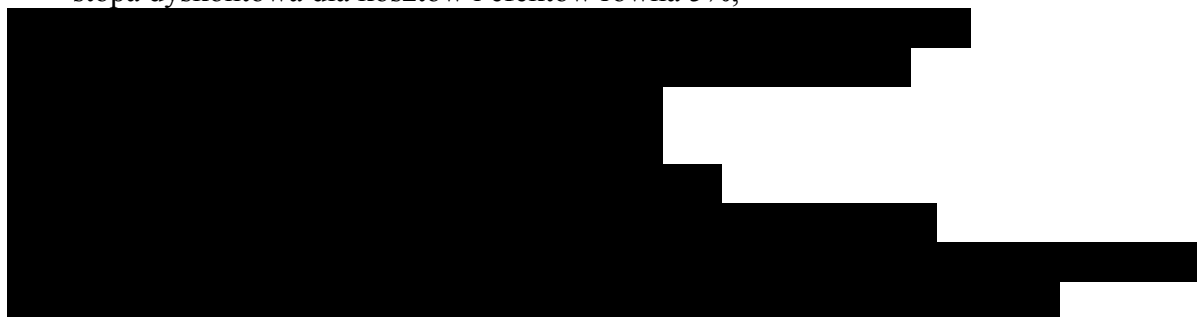
Nazwa	Erlotynib	Pemetreksed	Docetaksel
Koszt terapii (na cykl) – bez uwzględniania utylizacji dawek niewykorzystanych chemioterapeutyków (koszt na mg)	██████████	██████████	██████████
Koszt terapii (na cykl) – z uwzględnieniem utylizacji dawek niewykorzystanych chemioterapeutyków (koszt na jednostkę)		██████████	██████████
Koszt podania (na cykl)	██████████	██████████	██████████
Koszt monitorowania – stan „brak progresji” (na cykl) - takie same koszty monitorowania/diagnostyki pacjentów leczonych w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu chemioterapii oraz TPZ	██████████	██████████	██████████
Koszt monitorowania – stan „brak progresji” (na cykl) - różne koszty monitorowania/diagnostyki pacjentów leczonych w	██████████		

Nazwa	Erlotynib	Pemetreksed	Docetaksel
ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu chemioterapii oraz TPZ			
Koszt opieki nad pacjentem z progresją – stan „progresja” (na cykl)	██████████	██████████	██████████

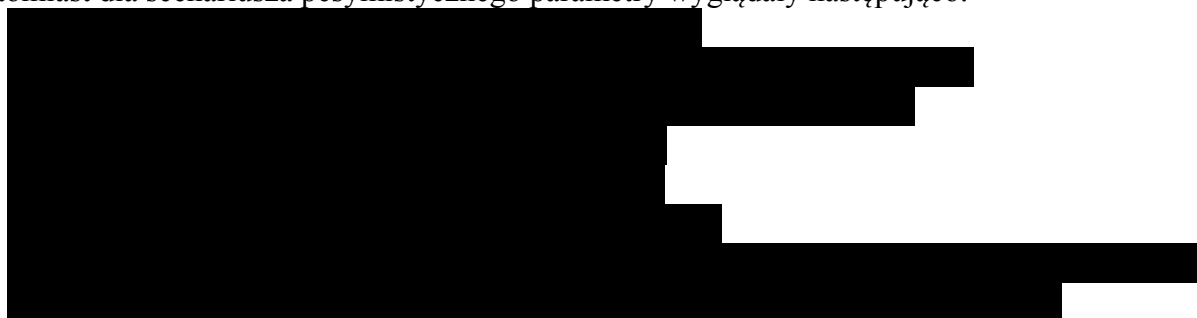
W analizie zidentyfikowano parametry obciążone niepewnością i wykonano dla nich analizy wrażliwości – analizę deterministyczną jednokierunkową, wielokierunkową analizę wrażliwości (analizę scenariuszy skrajnych) oraz analizę probabilistyczną.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości stosowano następujące zmiany parametrów dla scenariusza optymistycznego:

- stopa dyskontowa dla kosztów i efektów równa 5%,



Natomiast dla scenariusza pesymistycznego parametry wyglądały następująco:



W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości badano wpływ na ostateczny wynik przy zmianie poszczególnych parametrów osobno.

Przeprowadzono jeszcze oddzielną analizę wrażliwości testującą podstawowe założenia analizy tj.

- uwzględnienie kosztu utylizacji niewykorzystanych pozostałości fiolek produktów leczniczych uwzględnionych w opracowaniu,
- skrócenie okresu podawania docetakselu w analizowanym wskazaniu do 5 cykli,

- uwzględnienie estymowanych różnic w koszcie monitorowania pomiędzy pacjentami leczonymi w ramach Katalogu chemioterapii a pacjentami leczonymi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ.



Przeprowadzona walidację wewnętrzną modelu oraz walidację konwergencji (porównanie z innymi odnalezionymi opracowaniami ekonomicznymi dotyczącymi rozpatrywanej technologii medycznej). Analizę podmiotu odpowiedzialnego porównywano z publikacjami: (Lewis 2010, Bradbury 2010, Chen 2009, McLeod 2009, Araújo 2008, Carlson 2008, Kotowa 2007, Pereira 2008, Stefani 2008, Santos 2008, Orlewska 2006).

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

W toku wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTM nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego innych niż te które zostały opisane w analizie podmiotu odpowiedzialnego.

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

W analizie podmiotu odpowiedzialnego opisano wyniki oszacowań zarówno dla efektów zdrowotnych jak i dla różnic w kosztach poszczególnych terapii.

Wyniki oszacowania efektów zdrowotnych.

	Erlotynib podawany do progresji choroby	Pemetrekse d podawany przez 6 cykli	Docetaksel podawany do progresji choroby	Erlotynib vs pemetrekse d	Erlotynib vs docetaksel
Zdyskontowane lata życia	██████	██████	██████	██████	██████

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego *erlotynib* (Tarceva®) –
II linia leczenia

AOTM-OT-0409

Zdyskontowane lata życia w pełnym zdrowiu (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
--	------------	------------	------------	------------	------------



Oszacowane w analizie podmiotu odpowiedzialnego koszty porównywanych interwencji [PLN].

	Erlotynib podawany do progresji choroby	Pemetreksed podawany przez 6 cykli	Docetaksel podawany do progresji choroby	Erlotynib vs pemetreksed	Erlotynib vs docetaksel
Koszt całkowity z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt stanu brak progresji + działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████
• koszt erlotynibu	██████	██	██	██████	██████
• koszt komparatora	██	██████	██████	██████	██████
• koszt podania erlotynibu	██████	██	██	██████	██████
• koszt podania komparatora	██	██████	██████	██████	██████
• koszt opieki w stanie brak progresji	██████	██████	██████	██	██
• koszt terapii działań niepożądanych	██	██	██████	██████	██████
Koszt opieki w stanie progresja	██████	██████	██████	██	██

[REDACTED]

W odniesieniu do kosztów leków największe wydatki wiążą się ze stosowaniem pemetreksedu. Najwyższe koszty podawania leczenia związane są z leczeniem docetakselem. W przypadku działań niepożądanych oszacowano w analizie podmiotu odpowiedzialnego, że najbardziej kosztowne w leczeniu wystąpią w grupie docetakselu. Różnice w kosztach leczenia działań niepożądanych są po różnicach w cenie samych leków najbardziej istotnym czynnikiem wpływającym na ostateczną cenę całkowitą.

Według oszacowań wnioskodawcy erlotynib dominuje nad pemetreksedem oraz docetakselem (jego stosowanie jest bardziej użyteczne (daje więcej QALY) i jednocześnie tańsze).

Uwaga Analityka:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Kategoria wyników	Wyniki analizy probabilistycznej		
	Mediana	95% LCI	95% UCI
Koszt inkrementalny - erlotynib vs pemetreksed			
Koszt inkrementalny - erlotynib vs docetaksel			
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) - erlotynib vs pemetreksed			
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) - erlotynib vs docetaksel			
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu, ICUR - erlotynib vs pemetreksed			
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu, ICUR - erlotynib vs docetaksel			

Wyniki walidacji zewnętrznej.

Podsumowując przeprowadzona analiza konwergencji wykazała, że **wnioski otrzymane w ramach niniejszej analizy są zbieżne z wnioskami wszystkich odnalezionych doniesień naukowych.**

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia wpływu decyzji o refundacji na system ochrony zdrowia oceniono raport pt. „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomorkowego raka płuca lub niedrobnokomorkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii, w warunkach polskich.”.

Do raportu dołączono plik Excel, który zawiera arkusze obliczeniemi do analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Raport został zlecony i sfinansowany przez Roche

Polska Sp. z o.o. Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie przedstawionej równoległe, opisywanej wcześniej analizy klinicznej opisanej w rozdziale 6.1 oraz analizy ekonomicznej opisanej w rozdziale 6.3.

6.3.1. Metodologia oceny

Cel: „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ stosowania produktu leczniczego Tarceva (*erlotynib*) w terapii chorych na miejscowo zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.”

Oprócz *erlotynibu* w analizie uwzględniono: *pemetreksed*, *docetaksel*, *gemcytabinę* oraz *gefitynib* jako komparatory, stosowane w tym wskazaniu. Założenia przyjęto na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych.

W ramach analizy porównywano różnice między scenariuszem istniejącym – finansowania ze środków publicznych *erlotynibu* w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów – a nowym scenariuszem – zakładającym finansowanie *erlotynibu* w ramach proponowanego TPZ „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej”. Dodatkowo analizowano - wariant alternatywny nowego scenariusza – w którym finansowaniu podlegają komparatory (*pemetreksed*, *docetaksel* i *gefitynib*), ale nie *erlotynib*.

Założenia finansowania w poszczególnych scenariuszach.

	Scenariusz istniejący:	Nowy scenariusz:	Wariant alternatywny nowego scenariusza:
Schemat leczenia II rzutu wraz ze strategią finansowania	<i>erlotynib</i> - katalog chemioterapii	<i>erlotynib</i> - nowy TPZ*	<i>erlotynib</i> - brak finansowania ze środków publicznych
	<i>pemetreksed</i> - katalog chemioterapii	<i>pemetreksed</i> - nowy TPZ	<i>pemetreksed</i> - nowy TPZ
	<i>docetaksel</i> - katalog chemioterapii	<i>docetaksel</i> - nowy TPZ	<i>docetaksel</i> - nowy TPZ
	<i>gemcytabina</i> - katalog chemioterapii	<i>gefitynib</i> - nowy TPZ	<i>gefitynib</i> - nowy TPZ
	<i>gefitynib</i> - chemioterapia niestandardowa	<i>gemcytabina</i> - katalog chemioterapii	<i>gemcytabina</i> - katalog chemioterapii

* W analizie podmiotu odpowiedzialnego założono, że do leczenia kwalifikują się wszyscy pacjenci ze wskazaniami zgodnymi z ChPL, nie brano pod uwagę pacjentów z obecnością mutacji EGFR, co jest zgodne z ChPL, ale nie uwzględnia założenia programu terapeutycznego, który zakłada obecność mutacji EGFR jako jedno z kryteriów

Perspektywą przyjętą w analizie jest perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Przyjęty horyzont czasowy to 3 lata od podjęcia decyzji refundacyjnej.

Populację włączoną do analizy stanowili pacjenci 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. Liczbowego oszacowania wielkości populacji docelowej dokonano na podstawie polskich danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów.

Przyjęte w analizie wnioskodawcy wielkości populacji docelowej

Parametr	Średnia*	Dolna granica**	Górna granica***	Referencja
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	80%	72%	88%	Biernat 2009; zakres $\pm 10\%$
Odsetek pacjentów ze stadium zaawansowania (III / IV)	55%	50%	61%	Krzakowski 2009; zakres $\pm 10\%$
Odsetek pacjentów podawanych terapii I rzutu	70%	63%	77%	Krzakowski 2009 zakres $\pm 10\%$
Odsetek pacjentów podawanych terapii II rzutu	54%	47%	75%	Wyniki badania kwestionariuszowego; zakres: wartości skrajne.

* wartość uwzględniona w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego

** wartość uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego; -10% wartości podstawowej

*** wartość uwzględniona w ramach scenariusza maksymalnego; +10% wartości podstawowej

Ze względu na niepewność oszacowań dotyczących wielkości populacji przeprowadzono dodatkowo analizę scenariuszy skrajnych minimalnego i maksymalnego, które różniły się przyjętymi procentami w odniesieniu do szacowania populacji (dla danych z publikacji przyjęto wartości $\pm 10\%$). Dla wyników kwestionariusza eksperckiego przyjęto wartości skrajne.

Ostatecznie przyjęta wielkość populacji docelowej w analizie podmiotu odpowiedzialnego.

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie II rzutu NDRP	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Scenariusz minimalny	■	■	■
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■

Rozpowszechnienie poszczególnych interwencji w populacji docelowej zostało oszacowane na podstawie wyników kwestionariusza eksperckiego. Założono dodatkowo, że procentowy udział poszczególnych technologii będzie taki sam w scenariuszu aktualnym jak i nowym – co uzasadniono tym, że zmianie ulegnie jedynie sposób refundacji, a nie status. W ramach analizy scenariuszy skrajnych założono, że procent populacji leczonej erlotynibem będzie w scenariuszach skrajnych zmieniony o $\pm 20\%$. W wariantcie alternatywnym nowym 0% pacjentów będzie leczonych erlotynibem, a udziały w rynku dla erlotynibu zostaną równo podzielone wśród 3 interwencji (docetaksel, pemetreksed, gefitynib).

Rozpowszechnienie poszczególnych interwencji w populacji docelowej – scenariusz aktualny i nowy

Schemat leczenia	Scenariusz najbardziej prawdopodobny		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Docetaksel	■	■	■	■	■	■
Pemetreksed	■	■	■	■	■	■
Erlotynib	■	■	■	■	■	■
Gemcytabina	■	■	■	■	■	■
Gefitynib	■	■	■	■	■	■

W celu dokonania oszacowania skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia posłużono się modelem farmakoeconomicznym, który wcześniej wykorzystano w analizie ekonomicznej (opisanej w punkcie 6.2). W modelu zastosowano zmiany, które dotyczyły:

- uwzględnienia dodatkowych opcji terapeutycznych (gemcytabina i gefitynib), którym ze względu na brak możliwości oceny skuteczności klinicznej w odniesieniu do stosowania erlotynibu przypisano taką samą skuteczność i takie samo bezpieczeństwo, jak ocenianej interwencji,
- uwzględnienia populacji otwartej analizowanych pacjentów (w opracowaniu założono zwiększanie się analizowanej populacji o nowych pacjentów),
- zmiany strategii finansowania i tym samym kosztu niektórych świadczeń medycznych towarzyszącym leczeniu pemetreksedem lub docetakselem (nowy scenariusz zakłada objęcie Terapeutycznym Programem Zdrowotnym pacjentów stosujących wskazane substancje czynne),

- braku uwzględnienia dyskontowania zarówno efektów klinicznych, jak i kosztów, w ramach analizy wpływu na budżet, zgodnie w wymogami AOTM.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia wzięto pod uwagę różnice w efektach klinicznych, analogicznie jak w opisywanej w punkcie 6.2 analizie ekonomicznej.

Uwagi Analityka: Analiza efektów klinicznych nie jest standardowo prowadzona w ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia i jej przeprowadzenie można uznać za dodatkowy, nie kluczowy element.

W odniesieniu do kosztów, zidentyfikowano następujące grupy kosztów istotnych ze względu na rozpatrywany problem decyzyjny:

- koszt chemioterapii II rzutu (koszt podania chemioterapii oraz koszt substancji czynnych),

Oszacowano na takiej samej zasadzie jak w analizie ekonomicznej. Dodatkowo oszacowano koszty dla gemcytabiny i gefitynibu, których uprzednio nie obliczano. Oszacowania dokonano w dwu opcjach – uwzględniając lub nie uwzględniając koszty utylizacji niezużytej substancji czynnej.

Oszacowana w analizie wpływu na system ochrony zdrowia koszty leków – w przeliczeniu na cykl [PLN].

Zmienna	Erlotynib	Pemetreksed	Docetaksel	Gemcytabina	Gefitynib
Koszt na cykl w PLN (bez uwzględniania kosztów utylizacji)	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt na cykl w PLN (z uwzględnieniem kosztów utylizacji)	██████	██████	██████	██████	██████

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej oszacowano koszty podania poszczególnych interwencji.

Oszacowane w analizie wnioskodawcy koszty podania poszczególnych interwencji.

Nazwa	Koszt / cykl	Koszt / miesiąc [^]
Erlotynib	██████	██████
Pemetreksed	██████	██████
Docetaksel	██████	██████

Gemcytabina	████████	████████
Gefitynib	████████	████████

- koszt monitorowania pacjentów (w stanie „brak progresji” oraz „progresja”),
Koszty monitorowania w stanie progresja oraz brak progresji oszacowano analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

- koszt terapii działań niepożądanych, związanych z terapią niedrobnokomórkowego raka płuca.

Schemat obliczania jest analogiczny jak w analizie ekonomicznej, jednak ze względu na zmianę perspektywy uległy zmianie koszty leczenia niektórych działań niepożądanych.

Koszt leczenia działań niepożądanych oszacowany w analizie wnioskodawcy, z uwzględnieniem częstości występowania.

Działanie niepożądane	Koszt z perspektywy płatnika publicznego
Leukopenia stopnia 3.	████████
Neutropenia stopnia 3. [#]	████████
Astenia stopnia 3.	████████
Wysypka skórna stopnia 3. [#]	████████
Neutropenia stopnia 4. (w cyklu wystąpienia) [#]	████████
Neutropenia stopnia 4. (w każdym kolejnym cyklu leczenia – profilaktyka wtórna) [#]	████████

[#] zmiana w związku ze zmianą perspektywy

W analizie wnioskodawcy dokonano jednoczynnikowej analizy wrażliwości badając wpływ na końcowy efekt zmian pojedynczych parametrów takich jak:

- zmiany długości okresu podawania docetakselu w leczeniu analizowanych pacjentów (uwzględniono podawanie do progresji choroby docetakselu),
- uwzględnienia kosztu utylizacji niewykorzystanej części fiolek leków,
- uwzględnienia estymowanych różnic w koszcie monitorowania pomiędzy pacjentami leczonymi w ramach Katalogu chemoterapii a pacjentami objętymi Terapeutycznym Programem Zdrowotnym.

Przeprowadzono również analizę scenariuszy minimalnego i maksymalnego zawierających wartości skrajne.

Opis wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości w analizie podmiotu odpowiedzialnego.

Parametr analizy wrażliwości	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Koszt opieki w stanie „brak progresji”	■	■	■
Koszt opieki w stanie „progresja”	■	■	■
Czas do progresji choroby	■	■	■
Czas do zgonu	■	■	■
Powierzchnia ciała pacjenta [m ²]	■	■	■
Koszt podania (dożylnie / doustne)	■	■	■
Koszt terapii działań niepożądanych (leukopenia / neutropenia / astenia / wysypka)	■	■	■
Maksymalna liczba cykli stosowania docetakselu	■	■	■

Dodatkowo w analizie dokonano oszacowania efektów zdrowotnych. Różnice w efektach zdrowotnych obserwowane są jedynie w odniesieniu do działań niepożądanych (zgodnie z wnioskami ze wcześniejszych analiz klinicznej i ekonomicznej erlotynib powoduje mniej działań niepożądanych niż komparatory – pemetreksed i docetaksel). ■



Uwagi Analityka:

- W analizach wpływu na budżet nie uwzględnia się standardowo wpływu na efekty zdrowotne, gdyż od tego jest analiza kliniczna i analiza kosztów użyteczności.
- Zgodnie z wnioskami z poprzednich analiz efektywność kliniczna erlotynibu jest porównywalna z efektywnością kliniczną pemetreksedu i docetakselu i o ile fakt występowania różnic w QALY można wytłumaczyć (różnicą w mniejszej ilości działań niepożądanych) to dla różnica w zyskanych latach życia pojawia się jedynie dzięki uwzględnieniu szczególnego założenia odnośnie docetakselu (stosowanie przez 5 cykli zamiast do progresji)

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego na finansowanie wspomnianych leków w scenariuszu aktualnym została oszacowana jak w poniższej tabeli.

Całkowite nakłady płatnika publicznego ponoszone w ramach scenariusza istniejącego [PLN].

Rok	Koszt substancji czynnych	Koszt podania	Koszt opieki – „brak progresji”	Koszt terapii działań niepożądanych	Koszt opieki – „progresja”	Suma
1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

3						
---	--	--	--	--	--	--



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 0. Również końcowa różnica kosztów była równa 0. 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.

Wyniki dla analizy scenariuszy skrajnych.

Wyniki dla scenariuszy skrajnych przedstawiono w poniższych tabelach.

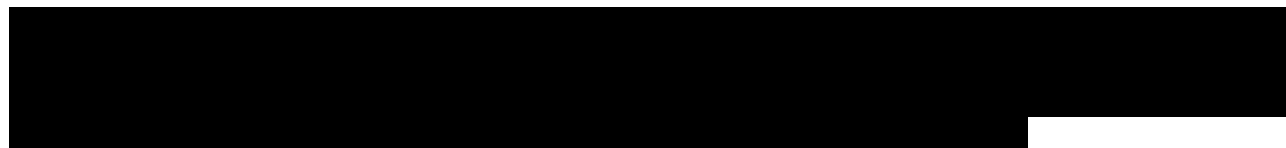
Wyniki analizy wpływu na budżet (scenariusz minimalny).

Rok	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny
1			
2			
3			

Wyniki analizy wpływu na budżet (scenariusz maksymalny).

Rok	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny
1			
2			

3			
---	--	--	--



Według rozpatrywanego scenariusza nowego alternatywnego w którym założono wycofanie finansowania erlotynibu otrzymano następujące wyniki.

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej wariant alternatywny nowego scenariusza.

Rok	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny
1			
2			
3			



6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

W wyniku oceny przeprowadzonej przez autorów analizy wnioskodawcy zmiana sposobu finansowania nie wpłynie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Jednocześnie autorzy analizy dowodzą, że ewentualna decyzja o zaprzestaniu finansowania wiązałaby się ze spadkiem dostępności leczenia dla docelowej grupy chorych co zaowocuje większą ilością przedwczesnych zgonów.

Dodatkowo autorzy analizy nie zidentyfikowali żadnych dodatkowych nakładów ani procedur jakie wiążą się z finansowaniem przedmiotowej technologii.

Uwagi analityka:



- W całej analizie **nie uwzględniono kosztów ani warunków** związanych z procedurą oznaczania mutacji ani ekspresji EGFR.
- Nie zidentyfikowano problemów związanych z aspektami etycznymi ani społecznymi jakie mogłyby towarzyszyć finansowaniu rozważanej technologii.

- Należy zgodzić się z opinią autorów analiz, że niewątpliwą zaletą erlotynibu jest doustna forma stosowania, co w porównaniu do docetakselu lub pemetreksedu podawanych w postaci wlewów dożylnych. Taka postać podawania leku wpływa na poprawę komfortu leczenia i jakości życia pacjentów.

6.4. Uwagi do przedstawionego projektu programu terapeutycznego pt. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”- dotyczy substancji czynnych gefitynibu i erlotynib.

	<p>[Redacted content]</p>
--	---------------------------

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

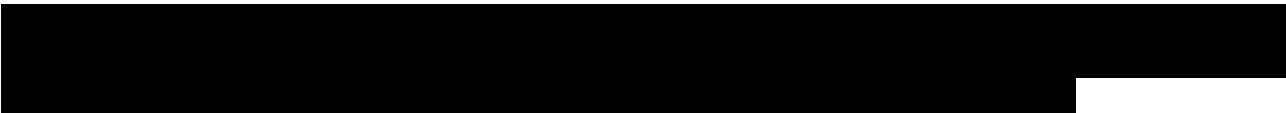
*Opinia przedstawiona przez autorów analizy klinicznej.

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 płuc, leczonych w ramach II linii terapii.


7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę


U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV, w przypadku których doszło do niepowodzenia wcześniejszego leczenia cytotoksycznego, **erlotynib stanowi korzystną opcję terapeutyczną o skuteczności porównywalnej do standardowo stosowanego w tym wskazaniu docetakselu i pemetreksedu, przy jednocześnie lepszym profilu bezpieczeństwa, względem docetakselu oraz pemetreksedu. Korzyści kliniczne wynikające z jego zastosowania znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych, takich jak zmiany skórne.** Należy podkreślić, że zastosowanie erlotynibu nie powoduje typowych objawów mielotoksycznych towarzyszących standardowej chemioterapii, takich jak: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia lub anemia. Dodatkową zaletą erlotynibu jest doustna forma podawania, co wpływa na poprawę komfortu leczenia pacjentów.




7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich




Finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego i obecnością mutacji w genie *EGFR* (eksony 19. i 21.) lub zwiększonej liczby kopii genu *EGFR*.



Finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w drugiej i trzeciej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego i obecnością mutacji aktywującej w genie kodującym *EGFR* lub amplifikacji genu kodującego *EGFR*.



W przypadku stwierdzenia mutacji genu *EGFR* u chorych, którzy nie byli leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* w I linii powinni oni otrzymać tę terapię jako leczenie II linii. Jest to zgodne ze standardami postępowania i daje szansę uzyskania większej skuteczności niż zastosowanie chemioterapii.



7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Skuteczność

➤ Podsumowanie porównania ERL vs DOC

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną erlotynibu oraz docetakselu stosowanych u chorych na zaawansowanego/przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Nie odnaleziono również badań, które pozwoliłyby na porównanie pośrednie analizowanych opcji terapeutycznych z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Założono jednak, że możliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego po przyjęciu założenia, że podanie placebo jest równoznaczne z zastosowaniem paliatywnego leczenia objawowego (BSC).

Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej erlotynibu stosowanego w dawce 150 mg/dobę z docetakselem w dawce 75 g/m² za pomocą wspólnego komparatora (placebo = BSC) było możliwe w przypadku dwóch punktów końcowych, tj. czasu przeżycia całkowitego oraz ryzyka zgonu w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia.

Podsumowanie wyników porównania pośredniego erlotynibu z docetakselem.

Punkt końcowy	Wynik
Czas przeżycia całkowitego	HR=1,19 (95%CI: 0,75 – 1,89); p=0,4709
Zgon w okresie pierwszego roku leczenia	RR=1,22 (95%CI: 0,96 – 1,55); p=0,1059

W odniesieniu do 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/m² w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB/IV stadium zaawansowania (HR=1,19; 95%CI: 0,75; 1,89; p=0,4709).

Oszacowane w ramach porównania pośredniego ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia badania również wskazało na brak znamiennej różnicy między analizowanymi opcjami terapeutycznymi (RR=1,22; 95%CI: 0,96; 1,55; p=0,1059).

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.

➤ Podsumowanie porównania ERL vs PEM

• Porównanie bezpośrednie (Vamvakas 2010)

Wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy dostępne są tylko w postaci plakatu konferencyjnego z ACSO 2010 (Vamvacas 2010) wykazały, że ERL w dawce 150 mg/dobę oraz PEM w dawce 500 mg/m² podawany dożylnie w cyklu 21-dniowym w leczeniu drugiego lub trzeciego rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB/IV stadium zaawansowania charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną.

Podsumowanie wyników bezpośredniego porównania ERL vs PEM (Vamvacas 2010)

Punkt końcowy	Wynik
Czas przeżycia całkowitego	7,9 vs 8,9 miesiąca; p=0,916
Przeżycie jednoroczne	35,5% vs 38,7%; RB=0,92 (95%CI: 0,69 – 1,22); p > 0,05
Czas przeżycia do progresji choroby	3,6 vs 2,7 miesiąca; p=0,299
Obiektywna odpowiedź na leczenie	8,0% vs 11,8%; RB=0,67 (95%CI: 0,35 – 1,30); p=0,248
Stabilna choroba	17,2% vs 23,0%; RB=0,75 (95%CI: 0,48 – 1,15); p > 0,05
Kontrola choroby (odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby)	25,2% vs 34,8%; RB=0,72 (95%CI: 0,51 – 1,01); p=0,058

Przeprowadzona analiza wskazała na znamienne wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby w przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii płaskonabłonkowej otrzymujących erlotynib (p=0,016) oraz znamienne większy odsetek pacjentów z kontrolą choroby w przypadku zastosowania pemetreksedu w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii niepłaskonabłonkowej (p=0,022).

• 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/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.

Podsumowanie wyników bezpośredniego porównania ERL z PEM (Hong 2010)

Punkt końcowy	Wynik
Czas przeżycia całkowitego	21,5 vs 5,6 miesiąca; HR=0,20 (95%CI: 0,06 – 0,63); p <0,05
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	4,4 vs 1,7 miesiąca; HR=0,30 (95%CI: 0,13 – 0,72); p <0,001
Obiektywna odpowiedź na leczenie	12,5% vs 5,3%; RB=2,23 (95%CI: 0,31 – 16,28); p >0,05
Kontrola choroby (odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby)	50,0% vs 5,3%; RB=10,06 (95%CI: 1,97 – 58,59); p <0,01
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	29,4% vs 40,0%; RR=0,73 (95%CI: 0,29 – 1,75); p >0,05

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. 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 pemetrekse dem 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.

• Porównanie podwójne pośrednie

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.

Podsumowanie wyników porównania podwójnie pośredniego skuteczności ERL vs PEM

Punkt końcowy	Wynik
Czas przeżycia całkowitego	HR=1,20 (95%CI: 0,75 – 1,91); p= 0,4457
Zgon w okresie 1-go roku leczenia	RR=1,22 (95%CI: 0,94 – 1,59); p=0,1382

Wynik podwójnego porównania pośredniego wskazał na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (HR=1,20; 95%CI: 0,75; 1,91; p=0,4457). 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 (RR=1,22; 95%CI: 0,94; 1,59; p=0,1382).

Bezpieczeństwo

• Porównanie z docetakselem

Przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa ERL z DOC w dawce 75 mg/m² 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).

Podsumowanie wyników porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa ERL z DOC

Punkt końcowy	Wynik
Wystąpienie nudności	RR=0,84 (95%CI: 0,50 – 1,43); p=0,5259
Wystąpienie wymiotów	RR=1,00 (95%CI: 0,52 – 1,95); p=0,9918
Wystąpienie biegunki	RR=0,40 (95%CI: 0,15 – 1,04); p=0,0608
Wystąpienie infekcji	RR=1,10 (95%CI: 0,59 – 2,02); p=0,7676
Wystąpienie zapalenie jamy ustnej	RR=1,03 (95%CI: 0,28 – 3,79); p=0,9639
Wystąpienie anemii o 3. lub 4. stopniu nasilenia	RR=1,01 (95%CI: 0,02 – 61,25); p=0,9968
Zgon z powodu rozwoju zapalenia płuc	RR=0,09 (95%CI: 0,00 – 6,27); p=0,2681

Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi nie ma statystycznie istotnych różnic dla wymienionych punktów końcowych.

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

• 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. Analiza częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych o 3. stopniu nasilenia wykazała, że w grupie pacjentów otrzymujących erlotynib ryzyko wystąpienia zarówno leukopenii, jak i neutropenii było istotnie niższe niż w grupie chorych poddanych terapii pemetreksedem. Porównanie częstości występowania niehematologicznych działań niepożądanych o 3. stopniu nasilenia wskazało na znamienne wyższe ryzyko wystąpienia wysypki skórnej w grupie chorych otrzymujących erlotynib. W grupie pacjentów otrzymujących pemetreksed obserwowano znamienne wyższe ryzyko wystąpienia astenii.

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, zaparć, zapalenia jamy ustnej, obrzęków oraz infekcji.

Przeprowadzenie porównania podwójnego pośredniego pomiędzy erlotynibem a pemetreksedem 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.

Podsumowanie wyników porównania podwójnie pośredniego profilu bezpieczeństwa ERL vs PEM.

Punkt końcowy	Wynik porównania pośredniego
Wystąpienie nudności	RR=0,45 (95%CI: 0,25 – 0,84); p=0,0118
Wystąpienie wymiotów	RR=0,74 (95%CI: 0,34 – 1,62); p=0,4508
Wystąpienie biegunki	RR=0,60 (95%CI: 0,22 – 1,66); p=0,3282
Wystąpienie zapalenia jamy ustnej	RR=1,19 (95%CI: 0,31 – 4,64); p=0,7996
Wystąpienie wysypki skórnej	RR=1,10 (95%CI: 0,02; 57,33); p=0,9629
Wystąpienie zmęczenia	RR=0,63 (95%CI: 0,01; 31,33); p=0,8111

Przeprowadzone podwójne pośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa erlotynibu oraz pemetreksedu 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 pemetreksedem, stosowanie erlotynibu wiąże się ze **znamiennie mniejszym ryzykiem wystąpienia nudności o jakimkolwiek stopniu nasilenia** (RR=0,45; 95%CI: 0,25; 0,84; p=0,0118). Ponadto, przeprowadzono podwójne porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia wysypki skórnej oraz zmęczenia w trakcie terapii erlotynibem lub pemetreksedem. Wyniki analizy wskazały na **brak istotnej statystycznie różnicy** między porównywanymi opcjami terapeutycznymi, w zakresie ryzyka wystąpienia wysypki oraz zmęczenia o jakimkolwiek stopniu nasilenia. Wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie, ze względu na konserwatywne założenie (na niekorzyść erlotynibu), że w badaniu klinicznym stanowiącym wspólną referencję u żadnego pacjenta nie wystąpiła wysypka ani zmęczenie, zarówno w trakcie terapii docetakselem w dawce 75 mg/m², jak i podczas leczenia objawowego (0% vs 0%).

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 heterogenicznej 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. **Należy podkreślić, że zastosowanie erlotynibu nie powoduje typowych objawów mielotoksycznych towarzyszących standardowej chemioterapii, takich jak: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia lub niedokrwistość.**

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 pemetreksedu podawanych w postaci wlewów dożylnych, wpływa na poprawę komfortu leczenia i jakości życia pacjentów.

Analiza ekonomiczna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Piśmiennictwo

- | | |
|-----------------|--|
| Arujo 2008a | Araújo A, Almodôvar T, Barata F, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. <i>Rev Port Pneumol</i> , 2008 Nov/Dez; 14(6):803-827. |
| Biernat 2009 | Biernat W. Patomorfologia nowotworów płuca i opłucnej w: Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy; pod. red.: Jassema J, Krzakowskiego M. Via Medica, Gdańsk 2009. |
| Bradbury 2010 | Bradbury PA, Tu D, Seymour L et al.: Economic analysis: Randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 2010 102:5 (298-306). |
| Carlson 2008 | Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N et al.: Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Lung Cancer</i> 2008 61:3 (405-415). |
| Chen 2009 | Chen W, Sheng F and Qiao N: Cost- effectiveness of erlotinib in the treatment of advanced non small cell lung cancer in China. <i>Value in Health</i> 2009 12:7 (A276). |
| Kotowa 2007 | Kotowa W, Gatzemeier U, Pirk O et al.:A comparison of the estimated costs of erlotinib, docetaxel and pemetrexed for the second-line treatment of non-small cell lung cancer from the German healthcare perspective. <i>Journal of Medical Economics</i> 2007 10:3 (255-271). |
| Krzakowski 2009 | Krzakowski M. Chemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym w: Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy; pod. red.: Jassema J, Krzakowskiego M. Via Medica, Gdańsk 2009. |
| Lewis 2010 | Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creedon J and De La Orden M: Cost- effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. <i>Journal of International Medical Research</i> 2010 38:1 (9-21). |
| McLeod 2009 | McLeod C, Bagust A, Boland A et al.: Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> 2009 13 Suppl 1 (41-47). |
| Nafees 2006 | Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S. Health state utilities in UK for second-line advanced non-small cell lung cancer. Presented at the International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th European Congress, October 28-31, 2006; Copenhagen, Denmark. |
| Orlewska 2006 | Orlewska E, Szczęsna A and Szkultecka-Dębek M: Analiza efektywności kosztów erlotynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. <i>Farmakoekonomika</i> 2006; 10(3); 3-16. |
| Pereira 2008 | Pereira C, Pereira H, Silva C et al.: Economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as 2nd line treatment of non-small cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2008 19:S8 (viii98-viii99). |

Santos 2008	Santos EV, Stefani SD and Saggia MG: Cost-minimization analysis of erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy for non-small-cell lung cancer (NSCLC) from the perspective of a private payer in Brazil according to local HTA guidelines. <i>Annals of Oncology</i> 2008 19:S8 (viii121).
Shepherd 2000	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2000 May;18(10):2095-103.
Stefani 2008	Stefani SD, Saggia MG and dos Santos EAV: Cost-minimization analysis of erlotinib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer: A Brazilian perspective. <i>Journal of Medical Economics</i> 2008 11:3 (383-396).
Vamvakas 2010	Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. 2010 ASCO Annual Meeting; poster nr 1579.

-
- AW-32.** Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R i wsp. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 May;18(10):2095-103.
- AW-33.** Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i wsp.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004; 22(9):1589-97.
- AW-34.** Vamvakas L., Agelaki S., Kentepozidis N. K. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NDRP): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. 2010 ASCO Annual Meeting; poster no 1579.
- AW-35.** Hong J., Kyung S.Y., Lee S.P. Pemetrexed versus gefitinib versus erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med.* 2010 Sep;25(3):294-300.
- AW-36.** Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T i wsp. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2005; 353(2):123-32.