

Rekomendacja nr 37/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®) w I linii leczenia” jako świadczenia gwarantowanego.

Gefitynib jest nowatorskim lekiem stosowanym w leczeniu celowanym w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Terapia ta skierowana jest do wąskiej populacji chorych, a czynnikiem predykcyjnym stosowania leku jest diagnostycznie potwierdzona obecność mutacji genu EGFR. U pacjentów z mutacją EGFR gefitynib wykazuje wyższą skuteczność pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe.

Ponadto, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, Prezes Agencji podkreśla, iż badanie diagnostyczne identyfikujące mutację aktywującą EGFR powinno być finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

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.²

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),
- niedrobnokomórkowy rak płuca – NDRP (ok. 80%), wiąże się z odmiennym przebiegiem klinicznym, podejściem terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania.²

Pozostałe ok. 5% przypadków raka płuca stanowią inne, rzadsze, niesklasyfikowane typy nowotworów.²

Najczęstsze postaci histopatologiczne niedrobnokomórkowego raka płuc to: rak płaskonabłonkowy, rak wielkomórkowy oraz gruczolakorak.²

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 oraz IV. Stadia najbardziej zaawansowane, stanowią ok. 60 - 80% noworozpoznanych przypadków.²

Najważniejszym czynnikiem ryzyka raka płuca jest aktywne palenie tytoniu (ryzyko przypisane w krajach rozwiniętych 95% u mężczyzn i 68% u kobiet). Do innych czynników ryzyka (5-10% zachorowań) należą bierne palenie tytoniu oraz ekspozycja zawodowa na azbest, niektóre metale i promieniowanie jonizujące (szczególnie w wyniku narażenia na radon).²

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 odbiegają od obserwowanych w innych krajach europejskich - średnia europejska wynosiła 12%.²

Chorobowość 5-letnia w Polsce została oszacowana na ponad 37 tys. osób (około 26 tys. mężczyzn i ok. 11 tys. kobiet), co jest bezpośrednim skutkiem znacznej liczby nowych rozpoznań i niskim wskaźnikiem przeżyć. 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 (w latach 2004-2008 zarejestrowano łącznie tylko ok. 50% przypadków NDRP).²

Na podstawie informacji przekazanych przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano prognozowaną populację pacjentów leczonych z zastosowaniem gefitynibu w I rzucie choroby na około 1 470 osób na rok 2012. Wariant maksymalny zaproponowany przez autorów analiz to 904 osoby przy założeniu, że mutacja genu receptora EGFR występuje u 15%.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

W leczeniu celowanym chorych na NDRP kliniczne zastosowanie znalazły inhibitory EGFR (gefitynib, erlotynib) oraz inhibitory angiogenezy. 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).²

Według polskich uaktualnionych zaleceń dotyczących systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej (Jassem et al 2010) w celowanym leczeniu chorych na NDRP zastosowanie w praktyce klinicznej znalazły inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor) EGFR oraz inhibitory angiogenezy. Nie ma wskazań do równoczesnego stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (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. Dotychczasowy stan wiedzy nie pozwala na zalecanie stosowania cetuksymabu u chorych na zaawansowanego NDRP.²

Jako właściwe komparatory dla gefitynibu w leczeniu I linii NDRP uznano: cisplatynę w skojarzeniu z winorelbina, cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem, cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną. Autorzy analiz nie przedstawili szczegółowych rozważań na temat metodologii wyboru komparatorów, powołano się jedynie na opinię eksperta klinicznego, którego głos uznano za rozstrzygający. Nie jest jasne dlaczego wśród ww. komparatorów, chociażby na etapie wstępnej analizy nie uwzględniono pemeteksedu (szczególnie, że jest on stosowany w typie histologicznym raka niepłaskonabłonkowego płuc).²

Opis wnioskowanego świadczenia

Gefitynib jest wybiórczym, małowadźsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu. Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor EGF) i jego receptor (ang. Epidermal Growth Factor Receptor EGFR [HER1; ErbB1]) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów. Gefitynib jest skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej EGFR niezależnie od rzutu leczenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie działania gefitynibu u pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji EGFR w guzie.³

W odniesieniu do rozpatrywania aspektów etycznych i społecznych należy zwrócić uwagę na fakt, że wprowadzenie leku o znacznie obniżonej toksyczności może się przyczynić do poprawy jakości życia, która w przypadku pacjentów w terminalnych stadiach choroby niejednokrotnie stanowi bardziej wartościowy efekt leczenia niż uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.²

Gefitynib jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK.³

Wskazanie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) w I linii leczenia. Wskazanie zarejestrowane przez FDA dotyczy II rzutu choroby (gefitynib jest wskazany w monoterapii w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny i docetakselu) i jest węższe niż wskazania zarejestrowane przez EMA.

Według opinii przekazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia gefitynib jest finansowany przez NFZ w ramach procedury programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa. W 2010 roku ■■■ pacjentów uzyskało zgodę na leczenie przy użyciu gefitynibu dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, wartość wydanych zgód wyniosła około ■■■ PLN.²

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

Rekomendując finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii, Prezes widzi potrzebę podkreślenia co następuje:

- kryterium włączenia do programu w I linii leczenia powinna być potwierdzona mutacja EGFR. W projekcie programu brak informacji, jaką metodą ma być potwierdzona mutacja oraz kiedy powinno zostać wykonane oznaczenie. Jeśli przyjmujemy, że dopuszczalne są wszystkie metody oznaczania obecnie dostępne na rynku w Polsce (tj. tradycyjna metoda sekwencjonowania oraz test komercyjny TheraScreen), to trzeba wziąć pod uwagę, że analizy przedstawione przez producenta dotyczą tylko metody sekwencjonowania, nie uwzględniają testu, którego koszt jest około 2 razy wyższy;²
- w załączniku „Lista i harmonogram badań wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu chorych uczestniczących w programie” w tabeli „Gefitynib w pierwszej linii leczenia” w punkcie „Monitorowanie bezpieczeństwa” znajduje się zapis: Badanie przeprowadzone przed każdym podaniem leku. Brak jest wyszczególnionych badań. Jest to zapis mylący i sugerujący, że powinny być wykonane jakieś badania bez doprecyzowania o jakie badania chodzi. Wydaje się, że należy uzupełnić pole o szczegółowe badania wymagane przed każdym podaniem leku lub usunąć cały zapis.²

Ponadto, Prezes Agencji przychyliła się do uwag Prezesa NFZ, iż brak jest jasnych kryteriów kwalifikujących pacjentów do leczenia danym produktem leczniczym w określonym rzucie leczenia, co oznacza, iż nie określono, co stanowi podstawę podjęcia decyzji dotyczącej wyboru danej opcji

terapeutycznej. W opisie programu nie zostało również doprecyzowane, co oznacza I i II linia leczenia, czy uwzględnia się stosowane wcześniej schematy lekowe finansowane w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii*.²

Efektywność kliniczna

Celem przedstawionej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa gefitynibu (IRESSA) stosowanego w terapii I rzutu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których została wykryta mutacja EGFR (ang. epidermal growth factor receptor, receptor naskórkowego czynnika wzrostu), w porównaniu z chemioterapią w schematach dwulekowych opartych na platynie, które stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce.²

Do analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego włączono 2 badania spełniające kryteria włączenia (IPASS oraz First-SIGNAL). Badanie IPASS dotyczy porównania gefitynibu (GEF) z paklitaksem (PAKLI) + karboplatiną (KARBO), natomiast First-SIGNAL odnosi się do porównania GEF z cisplatiną (CIS) + gemcytabiną (GEM).²

Dla porównania pośredniego zidentyfikowano 4 badania spełniające kryteria włączenia do analizy skuteczności:

- dla porównania CIS+GEM vs PAKLI+KARBO – 3 badania (Langer 2007, Scagliotti 2002, Schiller 2002),
- dla porównania CIS+WIN vs PAKLI+KARBO – 1 badanie (Scagliotti 2002),
- dla porównania CIS+WIN vs CIS+GEM - 2 badania (Gebbia 2003, Scagliotti 2002).

Dla wskazanego, jako praktyka kliniczna schematu CIS + etopozyd (ETO) nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Schemat z KARBO nie został wskazany przez eksperta jako aktualna praktyka kliniczna i został wykorzystany jako referencja dla porównań pośrednich.²

Należy wspomnieć o istotnych ograniczeniach badań: niska wiarygodność (3/5 punktów w skali Jadad, badania otwarte), badanie First-SIGNAL nie zostało dotąd opublikowane, a jego wyniki dostępne są tylko w formie prezentacji konferencyjnej i abstraktu, gdzie nie zostały przedstawione szczegółowo wszystkie dane, w badaniach First-SIGNAL i IPASS uczestniczyli pacjenci rasy żółtej, podczas gdy w pozostałych włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci rasy białej (częstsze występowanie mutacji EGFR u chorych rasy żółtej w porównaniu do innych ras), w badaniach First-SIGNAL i IPASS większość stanowiły kobiety, natomiast w badaniach porównujących schematy dwulekowe odsetek mężczyzn był wyższy (częstsze występowanie mutacji u kobiet niż u mężczyzn), w badaniach w porównaniu pośrednim wystąpiła dysproporcja populacji, w badaniach IPASS i First-SIGNAL włączono pacjentów, którzy byli niepalący lub byłych palaczy, natomiast w badaniach włączonych do porównania pośredniego nie ma informacji o statusie palenia co może istotnie wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników (mutacje EGFR występują u tych chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu).²

Przeanalizowano również zależność pomiędzy obecnością mutacji EGFR a skutecznością standardowej dwulekowej chemioterapii (badania Lee et al., IPASS, First-SIGNAL). Ze względu na rozbieżność wyników badań jako rozstrzygający potraktowano głos eksperta klinicznego, który uznał iż obecność mutacji EGFR nie wpływa na skuteczność chemioterapii standardowej opartej na schemacie dwulekowym.²

W porównaniu bezpośrednim GEF vs CIS+GEM (badanie First-SIGNAL) nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: przeżycie całkowite (OS), czas wolny od progresji (PFS), kontrola choroby (DCR). Istotną statystycznie różnicę na korzyść gefitynibu wykazano w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (OR=9,17; CI95%: 2,11-39,85).²

Wyniki porównania pośredniego GEF vs CIS+GEM przez wspólną referencję PAKLI+KARBO (badania Langer 2007, Scagliotti 2002, Schiller 2002) są zbieżne z wynikami porównania bezpośredniego w

odniesieniu do kontroli choroby (DCR) (brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (istotna statystycznie różnica na korzyść GEF; (OR=2,36; CI95%: 1,31-4,24). Ponadto dla porównania pośredniego GEF vs CIS+GEM przez referencję PAKLI+KARBO oceniano takie punkty końcowe jak: przeżycie całkowite (OS), dla którego nie wykazano różnic pomiędzy grupami, czas wolny od progresji (PFS), dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść gefitynibu (HR =0,46; 95%CI: 0,30-0,69), progresja choroby (PD) oraz całkowita odpowiedź na leczenie (CR), co do których nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami, częściowa odpowiedź na leczenie (PR), w odniesieniu do której wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść GEF (OR=2,2; CI95%: 1,22- 3,96), stabilizacja choroby (SD), dla której wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść CIS+GEM (OR=0,42; CI95%: 0,21- 0,83).²

Dla porównania GEF vs CIS+WIN (referencja CIS+GEM) (badanie Scagliotti 2002) nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla przeżycia całkowitego (OS), kontroli choroby (DCR) oraz czasu wolnego od progresji (PFS). Istotną statystycznie różnicę na korzyść GEF wykazano natomiast w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (OR=7,39; CI95%: 1,59-34,49).²

Dla porównania pośredniego GEF vs CIS+WIN (referencja PAKLI+KARBO) wyniki są zgodne z zaprezentowanymi rezultatami dla porównania GEF vs CIS+WIN (referencja CIS+GEM) (badania Scagliotti 2002, Gabbia 2003): brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz kontroli choroby (DCR), statystycznie istotna różnica na korzyść GEF w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (OR=3; CI95%: 1,54-5,83). Ponadto dla porównania pośredniego GEF vs CIS+WIN (referencja PAKLI+KARBO) wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (PFS) na korzyść CIS + WIN (HR=0,44; CI95%:0,31-0,62), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do zgonów, progresji choroby (PD), całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) oraz stabilizacji choroby (SD), wykazano istotną statystycznie różnicę dla częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) na korzyść GEF (OR=2,71; CI95%: 1,41-5,23).²

Dane dotyczące skuteczności schematów dwulekowych są nieistotne statystycznie.

Wyniki oceny jakości życia różniły się w zależności od statusu mutacji EGFR. W grupie pacjentów z mutacją EGFR leczonych GEF u znacząco większej grupy pacjentów poprawiła się jakość życia i objawy raka płuca w porównaniu do grupy leczonej KARBO+PAKLI.²

Zidentyfikowano dwa dodatkowe badania: Mitsudomi 2010 porównujące GEF vs CIS + docetaksel (DOC) oraz Maemondo 2010 porównujące GEF vs PAKLI+KARBO. W obu badaniach odsetek kobiet w populacji był wyższy niż mężczyzn, a zdecydowana większość pacjentów nigdy nie paliła. W badaniu Mitsudomi 2010 w grupie gefitynibu czas do wystąpienia progresji (PFS) był znacząco dłuższy w porównaniu do grupy CIS+DOC - mediana czasu do progresji wyniosła 9,2 miesiąca dla GEF vs CIS+DOC - 6,3 miesiące.²

Wyniki analizy badania Maemondo 2010 dla 200 pacjentów wykazały, iż PFS był znacząco dłuższy w grupie leczonej GEF w stosunku do grupy KARBO+PAKLI (HR=0,36; P<0,001). Grupa GEF miała znacząco dłuższy czas wolny od progresji 10,8 miesiące vs 5,4 miesiące (HR= 0,30; CI95%:0,22-0,41; P<0,001). Podobnie odpowiedź na leczenie 73,7% w grupie GEF vs 30,7% w grupie KARBO+PAKLI przy p<0,001. Mediana OS równa była 30,5 miesięcy w grupie GEF vs 23,6 miesięcy w grupie KARBO+PAKLI przy p<0,31.²

Odnaleziono również badania dotyczące oznaczania mutacji w genie EGFR. Autorzy publikacji Pirker 2010 ustalili, iż decyzja dotycząca badania tkanki na obecność genu EGFR powinna zostać podjęta przez lekarza prowadzącego, natomiast wyniki powinny być dostępne po 7 dniach roboczych.²

W 2011 roku American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Keedy 2011) postanowiło wydać tymczasowe aktualne zalecenia odnośnie badania mutacji w genie EGFR u pacjentów z NDRP dla pierwszej linii leczenia. Pacjenci z potwierdzoną mutacją EGFR mają znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi częściowej na inhibitory kinazy tyrozynowej (EGFR-TK: gefitynib i erlotynib), jednak do chwili obecnej nie ma dowodów na wydłużenie całkowitego przeżycia (OS) wynikającego z zastosowanego leczenia celowanego na podstawie badania statusu mutacji EGFR. Na podstawie wyników z pięciu randomizowanych badań klinicznych III fazy, u pacjentów z NDRP, w I rzucie

choroby (pacjenci, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub EGFR-TKI) stwierdzono, że przed zastosowaniem leczenia, pacjenci u których rozważane jest podanie inhibitorów kinazy tyrozynowej, powinni zostać zbadani w kierunku określenia statusu mutacji w genie EGFR, w celu sprawdzenia zasadności takiego leczenia.²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) z łącznych danych pochodzących z badań klinicznych III fazy ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacjentów leczonych gefitynibem) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, stwierdzanymi u ponad 20 % pacjentów, są biegunka i objawy skórne (w tym wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd). Działania niepożądane występują zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia i najczęściej są odwracalne. U około 8 % pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane (3. lub 4. stopnia według Wspólnej Skali Toksyczności - Common Toxicity Criteria, CTC), a u 3 % pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. U 1,3 % pacjentów wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc, często ciężka (3. do 4. stopnia CTC). Stwierdzono także przypadki zgonu z powodu śródmiąższowej choroby płuc.³

Informacje z badań klinicznych:

We wszystkich włączonych badaniach wykorzystano wyniki odnoszące się do populacji ogólnej. Populacja ta obejmuje zarówno pacjentów z, jak i bez uaktywnionej mutacji EGFR. W porównaniu bezpośrednim GEF vs PAKLI+KARBO w badaniu IPASS najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych gefitynibem były objawy dermatologiczne w postaci wysypki lub trądziku i suchości skóry oraz biegunka. W grupie pacjentów leczonych chemioterapią najczęściej występowały neurotoksyczne działania niepożądane, łysienie oraz nudności, osłabienie i jadłowstręt. Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości działań niepożądanych na korzyść PAKLI+KARBO w odniesieniu do następujących punktów końcowych: wysypka/trądzik, biegunka, suchość skóry, świąd, zapalenie jamy ustnej oraz stan zapalny wałów paznokciowych. Dla efektów zdrowotnych takich jak osłabienie, nudności, wymioty, działania neurotoksyczne, mięśnioból, neutropenia ogółem, jak i gorączka neutropeniczna, anemia, leukopenia i trombocytopenia wykazano istotną statystycznie przewagę gefitynibu.²

W porównaniu pośrednim GEF vs CIS+GEM (referencja PAKLI+KARBO) (badania Langer 2007, Scagliotti 2002, Schiller 2002) nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania zapań oraz biegunki. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść GEF w odniesieniu do: nudności/wymiotów, anemii, gorączki neutropenicznej, neutropenii, trombocytopenii, osłabienia.²

Porównanie pośrednie GEF vs CIS+WIN (referencja PAKLI+KARBO) (badanie Schiller 2002) nie wykazało różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania zapań oraz trombocytopenii. Istotne statystycznie różnice na korzyść GEF stwierdzono w odniesieniu do: nudności/wymiotów, anemii, gorączki neutropenicznej, neutropenii.²

Do przeglądu systematycznego włączono również dwa badania jednoramienne oceniające bezpieczeństwo stosowania gefitynibu u pacjentów z NDRP u których wykryto mutację EGFR, badania Asahina (2006) i badanie Sequist (2008) – które dotyczy populacji nieazjatyckiej (95%). Wyniki dodatkowych badań jednoramiennych potwierdziły wcześniejsze dane.²

Efektywność kosztowa

Celem analizy efektywności kosztowej było oszacowanie oceny opłacalności stosowania gefitynibu podawanego doustnie, w leczeniu I rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, tj. w stadium IIIB lub IV, u pacjentów z mutacją w genie kodującym kinazę tyrozynową receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TK, ang. epidermal growth factor receptor tyrosine kinase), względem cisplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną (CIS+GEM) oraz cisplatyny w skojarzeniu z winorelbina (CIS+WIN).²

Wśród potencjalnych komparatorów pominięto cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem – ze względu na brak odnalezionych badań i stosunkowo niskie rozpowszechnienie tej terapii. Nie analizowano

również podawania winorelbiny w monoterapii ze względu na fakt iż nie jest to zgodne z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).²

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta. Zdecydowana większość kosztów (leczenie, podanie leczenia, większość kosztów leczenia działań niepożądanych) jest ponoszona przez płatnika publicznego.²

W analizie ekonomicznej przedstawione przez wnioskodawcę przyjęty horyzont czasowy wynosi 8,75 miesiąca.²

W analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego wśród analizowanych kosztów były bezpośrednio koszty medyczne oszacowane na podstawie rzeczywistego zużycia zasobów.²

W celu oszacowania efektywności kosztowej w analizie podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzono modelowanie (brak jest opisu struktury modelu, jest to raczej kalkulacja kosztów niż modelowanie) oraz przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości stosując wartości skrajne. Miarą efektów zdrowotnych były lata życia skorygowane o jakość (QALY) w zastosowanym horyzoncie czasowym (8,75 miesiąca).

Według oszacowań największy efekt zdrowotny uzyskuje się stosując gefitynib. Wyniki dla pozostałych schematów różnią się nieznacznie między sobą i są dużo niższe.²

Oszacowanie kosztów leków zostało przeprowadzone w rozbiciu na dwie opcje. W I opcji cena gefitynibu wynosi ■■■ PLN, a koszt testu diagnostycznego pokrywany jest przez podmiot odpowiedzialny, w drugiej opcji cena gefitynibu wynosi ■■■x PLN, a koszt testu diagnostycznego ponoszony jest przez płatnika. Schemat zawierający gefitynib jest zdecydowanie droższy od schematów zawierających cisplatinę. W przypadku stosowania gefitynibu największe koszty związane są z samym lekiem, a koszty związane z leczeniem działań niepożądanych są minimalne. W przypadku schematów bazujących na cisplatinie koszty leczenia działań niepożądanych stanowią istotny element kosztów całkowitych.²

Dla opcji I (cena gefitynibu za tabletkę równa ■■■ PLN – ■■■ tys. PLN na cykl oraz test diagnostyczny finansowany przez podmiot odpowiedzialny) inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej wynosił 256,8 tys. PLN/ QALY w porównaniu do schematu leczenia CIS+GEM oraz 283,4 tys. PLN/ QALY w porównaniu do schematu leczenia CIS+WIN.²

Według oszacowań opcja II finansowania gefitynibu (w której lek jest tańszy, a koszty testu diagnostycznego pokrywa płatnik) jest tańsza niż opcja I. Dla opcji II (cena gefitynibu za tabletkę równa ■■■ PLN – ■■■ PLN na cykl oraz test diagnostyczny finansowany przez płatnika) inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej wynosił 201,6 tys. PLN/ QALY w porównaniu do schematu leczenia CIS+GEM oraz 232,1 tys. PLN/ QALY w porównaniu do schematu leczenia CIS+WIN.²

Zastosowanie chemioterapii, zarówno w przypadku opcji I lub opcji II, wiąże się z niższym kosztem, wynoszącym odpowiednio dla cisplatinę z gemcytabiną i cisplatinę z winorelbina 32 tys. PLN i 23 tys. PLN.²

Skorygowane o jakość lata życia związane z badaną interwencją wynoszą 0,455 (około 5,5 miesiąca) dla gefitynibu, 0,262 (około 3,1 miesiąca) dla cisplatinę z gemcytabiną oraz 0,247 (około 3,0 miesiąca) dla cisplatinę z winorelbina. W każdym z rozpatrywanych przypadków gefitynib okazał się interwencją skuteczniejszą i jednocześnie droższą.²

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wynik końcowy posiadały takie parametry jak krotność występowania działań niepożądanych oraz przyjęte zmiany użyteczności wywołane wystąpieniem działań niepożądanych. Zmienność wywołana zmianą tych parametrów może zmieniać parametr ICUR o prawie 40%.²

Dodatkowo podczas wyszukiwania odnaleziono publikację Brown 2009, będącą weryfikacją analizy farmakoekonomicznej przesłanej do NICE przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki z publikacji potwierdzają wcześniejsze wnioski: gefitynib w większości przypadków pozostaje interwencją bardziej skuteczną i droższą. Oszacowane współczynniki efektywności kosztów są ponad dwukrotnie wyższe niż w wersji podstawowej analizy podmiotu odpowiedzialnego.²

Autorzy publikacji Brown 2009 sugerują, że na poprawę efektywności kosztowej w większości przypadków może mieć wpływ udzielenie rabatów przez producenta leków. Należy pamiętać, że nie można bezpośrednio przenosić wnioskowania z analiz ekonomicznych wykonanych dla systemów ochrony zdrowia w innych krajach, gdyż zostały one przeprowadzone w oparciu o różne mechanizmy finansowania i różne wartości parametrów (w tym kosztowych).²

Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji refundacyjnej dla gefitynibu, do stosowania w leczeniu pierwszorazowym niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, tj. w stadium IIIB lub IV u pacjentów z mutacją w genie kodującym kinazę tyrozynową receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TK).²

W analizie wzięto pod uwagę wszystkie preparaty stosowane w tym wskazaniu w praktyce klinicznej w Polsce, tj. cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem (CIS+ETO), cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną (CIS+GEM), cisplatynę w skojarzeniu z winorelbina (CIS+WIN). Polską praktykę kliniczną określono na podstawie opinii eksperta w leczeniu NDRP. Wśród potencjalnych komparatorów pominięto cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem – ze względu na brak odnalezionych badań i stosunkowo niskie rozpowszechnienie tej terapii. Nie analizowano również podawania winorelbiny w monoterapii ze względu na fakt, iż nie jest to zgodne z zaleceniami ChPL.²

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Populację badaną w analizie stanowią wszyscy chorzy z pierwotnie zaawansowanym NDRP, u których występuje mutacja w genie kodującym EGFR-TK. W wyniku tej analizy wyznaczono wielkość populacji, która może zostać objęta leczeniem gefitynibem. Odsetek chorych kwalifikujących się do chemioterapii (10-15%) u których występuje mutacja został określony przez eksperta klinicznego na poziomie 10%. Do analiz przyjęto średnią wartość przedziału równą 12,5% chorych. Liczba całej populacji jest mniej więcej stała w czasie.²

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika rozważone zostały trzy możliwe opcje.²

Opcja „Istniejąca” - przedstawia obecną sytuację, w której zgodnie z opinią eksperta chorzy są leczeni cisplatyną skojarzoną z etopozydem, cisplatyną skojarzoną z gemcytabiną lub cisplatyną skojarzoną z winorelbina. Opcja I - zakłada refundowanie leczenia gefitynibem w ramach programu zdrowotnego po cenie ■■■ PLN za dawkę (250 mg) oraz finansowanie testów genetycznych na obecność mutacji w genie kodującym EGFR-TK przez producenta gefitynibu. Koszt testu na podstawie danych dostarczonych przez zamawiającego oszacowano na ■■■ PLN. Opcja II - obrazuje natomiast sytuację, w której gefitynib jest również refundowany w ramach programu zdrowotnego, ale po cenie niższej niż w scenariuszu 1 tj. ■■■ PLN za dawkę. W tym przypadku koszt testu genetycznego pokrywany jest przez płatnika (NFZ).²

Koszty związane z diagnostyką mutacji w genie kodującym EGFR-TK w opcjach finansowania Opcji I i Opcji II zostały uwzględnione w ramach ceny testu służącego do wykrywania tej mutacji, szacowanej na 400 PLN. Test ten należy wykonać każdemu choremu na NDRP przed rozpoczęciem leczenia. Na rok 2016 koszt testu oszacowano na ponad ■■■ PLN w opcji I i ponad ■■■ PLN w opcji II. Ponadto biorąc pod uwagę koszty leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z powyższymi założeniami, koszt finansowania badania genetycznego, mającego na celu wykrycie mutacji aktywujących w genie receptora EGF, jest niewspółmiernie niski w porównaniu do kosztu substancji czynnej, co przy założeniu, że wykonanie badania będzie finansowane przez podmiot odpowiedzialny, może sugerować ryzyko sztucznego zwiększania liczby pacjentów, u których ww. badanie będzie wykonywane. Zarówno koszty testu diagnostycznego jak i odsetek mutacji są inne niż w analizie dotyczącej leczenia II rzutu. W analizach dotyczących leczenia II rzutu Iressa został oszacowany na 300 PLN, autorzy obu analiz podkreślali, iż dane otrzymali od podmiotu odpowiedzialnego. Także szacowany odsetek mutacji w scenariuszu prawdopodobnym w analizach dotyczących II rzutu choroby oszacowano odmiennie na 10,7%. W dokumentacji farmakoekonomicznej przekazanej przez podmiot odpowiedzialny zapisy dotyczące testu diagnostycznego nie są precyzyjne. Na podstawie stanowiska podmiotu odpowiedzialnego uznano, iż

testy diagnostyczne (opisane w analizach farmakoekonomicznych w analizowanych scenariuszach finansowania) dotyczą metod najbardziej obecnie dostępnych i stosunkowo tanich czyli sekwencjonowania.²

Najwyższe wydatki, w każdym możliwym scenariuszu, płatnik będzie ponosił w momencie realizacji Opcji I (koszt testu po stronie producenta leku, jednak koszt samego leku wyższy niż w Opcji II). W scenariuszu optymistycznym dla Opcji I koszt leczenia pacjentów gefitynibem w 2011 i 2012 roku będzie wyższy od obecnych kosztów leczenia o około ■ mln PLN, w scenariuszu podstawowym koszt ten jest wyższy o ■ mln PLN, natomiast w scenariuszu pesymistycznym o ponad ■ mln PLN. Stanowi to wzrost obecnych kosztów leczenia tej grupy pacjentów o 248%. Koszty inkrementalne leczenia pacjentów gefitynibem w Opcji II w porównaniu do opcji obecnej zarówno w 2011, jak w 2012 roku w scenariuszu optymistycznym będą wyższe o ok. ■ mln PLN, w scenariuszu podstawowym o ■ mln PLN, natomiast w maksymalnym o ■ mln PLN. Stanowi to wzrost kosztów leczenia pacjentów z pierwotnie zaawansowanym NDRP o około 202% względem kosztów obecnie ponoszonych. Wzrost kosztów w tym przypadku jest zatem niższy o około 45 % niż koszty inkrementalne wyznaczone dla Opcji I względem obecnie istniejącej.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych, z czego 5 zaleca stosowanie gefitynibu, natomiast 4 nie rekomenduje stosowania leku w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w I linii leczenia.

Według American Society of Clinical Oncology (ASCO), gefitynib może być stosowany u pacjentów z aktywną mutacją EGFR. U pacjentów ze stopniem zaawansowania IV niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie byli poddani diagnostyce w kierunku wykrywania mutacji EGFR nie jest zalecane stosowanie erlotynibu czy gefitynibu w kombinacji z cytotoksyczną chemioterapią. U tych pacjentów dowody na stosowanie monoterapii erlotynibem lub gefitynibem w pierwszej linii leczenia są niewystarczające.²

Zgodnie z Clinical Practice Guidelines Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2010 u pacjentów w stopniu sprawności ECOG (3) z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i potwierdzoną mutacją EGFR (mutacja eksonu 19 i/lub 21), leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (erlotynib czy gefitynib) powinno być uzasadnione.²

Clinical Recommendations Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up 2009 (USA) zaleca, aby u pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby z potwierdzoną mutacją EGFR, można rozważyć zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej, jednak nadal oczekuje się na wyniki trwających badań klinicznych.²

A amerykański National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011 uważa, jeżeli mutacja EGFR została potwierdzona, chemioterapię rozpocząć należy od podania erlotynibu lub zamiennie gefitynibu (tam, gdzie jest on zarejestrowany). U pacjentów z rozpoznaniem histologicznym raka płaskonabłonkowym przeprowadzanie testów na obecność mutacji EGFR nie jest rekomendowane, ze względu na niski odsetek potwierdzonych mutacji (mniej niż 3,6%). Niska częstotliwość występowania mutacji nie uzasadnia rutynowego przeprowadzania testów.²

Według National Cancer Institute 2011, Epidermal Growth Factor Inhibitors in Patients with NSCLC (non-small-cell lung carcinoma) EGFR Mutations (USA) u pacjentów w I linii leczenia rasy azjatyckiej, którzy nigdy nie palili lub nie palili przez wiele lat (badanie IPASS) gefitynib wykazał wyższą skuteczność w stosunku do schematu karboplatyna i paklitaksel. Możliwość przeniesienia tych wyników na populacje inne niż azjatyckie, częstość występowania mutacji EGFR oraz skuteczność pozostałych inhibitorów EGFR w tych populacjach są nieustalone.²

Kandyjski Cancer Care Ontario (CCO) 2010 First-line Systemic Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Guideline Recommendations Version 2.201 nie rekomenduje zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI) w połączeniu z chemioterapią dwulekową do czasu przedstawienia nowych dowodów wykazujących korzyści płynące z ich zastosowania w

wybranych grupach pacjentów. Cztery badania dotyczące dodania inhibitorów EGFR-TKI do chemioterapii opartej na związkach platyny nie wykazały istotnych korzyści.²

Kanadyjskiego Cancer Care Ontario (CCO) 2006 Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline stwierdza, że dodanie gefitynibu lub erlotynibu do chemioterapii nie jest zalecane jako leczenie podtrzymujące po radiochemioterapii. Nie wpływa to na istotną poprawę całkowitego przeżycia i czasu do progresji choroby a kontrola objawów choroby nie różni się istotnie statystycznie między grupami.²

We Francji (Prescrire 2009, Prescrire 2010) stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów dotyczących skuteczności gefitynibu w I jak i w II linii leczenia NDRP. Gefitynib nie jest skuteczniejszy niż stosowane obecnie schematy leczenia w zakresie całkowitego przeżycia (OS) nawet u pacjentów z potwierdzoną mutacją genu EGFR. W praktyce nie ma przesłanek do zastosowania gefitynibu u chorych na NDRP być może z wyjątkiem kiedy nie ma innej dostępnej opcji u pacjentów którzy mogą odnieść korzyść i wyrazili zgodę na udział w badaniach klinicznych.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacji finansowe, z czego tylko jedna nie rekomenduje finansowania gefitynibu ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w I linii leczenia.

Brytyjski National Institute for Clinical Excellence (NICE) rekomenduje stosowanie gefitynibu jako opcji w leczeniu pacjentów I rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, jeśli potwierdzono u nich mutację receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TK). Rozwiązaniem ze strony ekonomicznej jest wynegocjowana cena leku – producent dostarcza lek po ustalonej cenie.²

Francuski Haute Autorité de Santé (HAS) zaleca umieszczenie gefitynibu na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach, w 100% refundacji ze środków publicznych.²

Scottish Medicines Consortium (SMC) nie rekomenduje stosowania gefitynibu w ramach NHS w Szkocji w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami aktywacji naskórkowego czynnika wzrostu receptor kinazy tyrozynowej (EGFR-TK). Jednak uzasadnienie kosztu leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie były do przyjęcia przez SMC.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15 czerwca 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-277/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) w ramach treści terapeutycznego programu zdrowotnego zaproponowanej przez konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej” w sprawie jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji, przy uwzględnieniu treści projektu terapeutycznego programu zdrowotnego zaproponowanej przez konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, doprecyzowanego pismami MZ-PLE-460-8365-347/GB/10 z dnia 9 listopada 2010 r.- w którym podkreślono konieczność rozdzielenia oceny gefitynibu na leczenie w I i II linii oraz pismem MZ-PLE-460-8365-362/GB/11 z dnia 5 stycznia 2011 r., na podstawie art. 31a-c ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 48 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” (w I linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” (w I linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport AOTM-OT-0441, Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) – I linia leczenia, 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.