



Rekomendacja nr 38/2011

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

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹ uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.

Niewspółmiernie wysoki koszt leczenia gefitynibem nie jest uzasadniony wynikami badań klinicznych, będących podstawą rejestracji przedmiotowej substancji czynnej we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. W porównaniu do skuteczności leczenia karboplatyną/paklitaksellem oraz docetaksellem brak jest różnic, bądź są one niewielkie (na korzyść gefitynibu wyłącznie u pacjentów z mutacją EGFR) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia wolny od progresji. Dodatkowo dostępne badania dotyczą innej populacji chorych, o innej sprawności, nie ustalono również kryterium typu histologicznego gruczolakoraka, który miałby być leczony gefitynibem.

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.

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

Najczęstsze postaci histopatologiczne niedrobnokomórkowego raka płuc to: rak płaskonabłonkowy, rak wielkokomórkowy 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% nowo rozpoznanych przypadków (w latach 2004-2008 zarejestrowano łącznie tylko około 50% przypadków NDRP).²

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 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 około 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.²

Na podstawie informacji przekazanych przez Prezesa NFZ oszacowano prognozowaną populację pacjentów leczonych z zastosowaniem gefitynibu w II rzucie choroby na około maksymalnie 370 osób na rok 2014. Wariant maksymalny zaproponowany przez autorów analiz to 288 osób przy założeniu, że mutacja genu receptora EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) występuje u 13,3%.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Według polskich uaktualnionych zaleceń dotyczących systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej (Jassem et al. 2010) 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.²

Polska Unia Onkologii: 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).²

Leczenie molekularnie ukierunkowane („celowane”) w raku płuca: 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 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). 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.²

Komparatory wskazane w analizach podmiotu odpowiedzialnego to: placebo i/lub BSC (ang. Best Supportive Care), erlotynib oraz docetaksel. Autorzy analiz nie przedstawili szczegółowych rozważań na temat metodologii wyboru komparatorów, powołali się jedynie na dokument Analiza Problemu Decyzyjnego (HEC 2009), wśród komparatorów nie uwzględniono pemeteksedu (jest on stosowany typie histologicznym raka niepłaskonabłonkowego płuca).²

Opis wnioskowanego świadczenia

Gefitynib jest wybiórczym, małocząsteczkowym 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

Gefitynib jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK.³ 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 (badania IDEAL na podstawie których gefitynib został dopuszczony do obrotu przez FDA to badania II fazy w których badano dawki 250 mg i 500 mg raz na dobę).²

Wskazanie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) w II linii leczenia.

Według opinii przekazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia gefitynib jest finansowany przez NFZ w ramach procedury programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa. W 2010 roku 24 pacjentów uzyskało zgodę na leczenie przy użyciu gefitynibu dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, wartość wydanych zgód wyniosła około ■■■ PLN.²

Efektywność kliniczna

Celem przedstawionego opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Iressa® (gefitynib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), w odniesieniu do docetakselu i erlotynibu.²

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania pierwotne z randomizacją. Ze względu na brak odnalezionych prób klinicznych porównujących bezpośrednio gefitynib z erlotynibem wykonano porównanie pośrednie. W wyniku wyszukiwania włączono 4 pierwotne badania kliniczne, bezpośrednio porównujące gefitynib z docetakselem (INTEREST, SIGN i V-12-32) lub z placebo (ISEL). Włączone badania dotyczyły populacji ogólnej, jedynie w ocenie niektórych wyników uwzględniono obecność ekspresji lub mutacji w genie EGFR: INTEREST, ISEL (analizę podgrup pacjentów opisano w osobnej publikacji – Hirsch 2006) oraz V-15-32. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących gefitynib z erlotynibem - włączono jedno badanie porównujące bezpośrednio ten lek z placebo (BR.21). Nie odnaleziono prób klinicznych porównujących erlotynib z docetakselem - uwzględniono w grupie komparatora placebo lub najlepsze leczenie objawowe (BSC). W jego wyniku odnaleziono jedną próbę kliniczną porównującą docetaksel z BSC (TAX 317).²

Należy wspomnieć o następujących ograniczeniach badań i analizy: nie odnaleziono prób klinicznych dotyczących populacji docelowej dla gefitynibu – chorych z mutacją aktywującą domenę kinazy tyrozynowej EGFR, danych dotyczących podgrup które były docelowe dla gefitynibu (tj. niepalący, osoby z gruczolakorakiem, Azjaci, pacjenci płci żeńskiej, pacjenci z mutacją EGFR, a badanie V-15-32 obejmowało populacja wyłącznie azjatycką).²

Wyniki dla porównania gefitynibu i placebo (badanie ISEL):

Obecność mutacji EGFR była wyższa u kobiet niż u mężczyzn (ok. 20% vs 7%), częściej u osób niepalących niż palących (37% vs 8%), pochodzenia azjatyckiego (ok. 50% vs 9% innych ras) pacjentów z gruczolakorakiem w porównaniu do innej histologii (22% vs 2%) – tym samym odpowiedź na terapię gefitynibem była zadowalająca w tych podgrupach. Wyniki zależności między przeżyciem całkowitym a mutacją w genie EGFR były ograniczone ze względu na niewielką liczbę zgonów, natomiast subpopulacja pacjentów wydaje się być za mała w stosunku do ogólnej populacji (HR=1,09; 95%CI: 0,75-1,58). Najwyższe wartości odsetków obiektywnych odpowiedzi odnotowano w grupie chorych z dużą ilością kopii genu EGFR przyjmujących gefitynib w porównaniu do pacjentów z tej samej subpopulacji przyjmujących placebo (16,4% vs 3,0%). W żadnej z przedstawionych podgrup różnice między gefitynibem a placebo w ocenie tego punktu końcowego nie były istotne statystycznie. W populacji ogólnej zmiany w jakości życia podczas badania były podobne w obu grupach pacjentów, natomiast różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W podgrupie pacjentów nigdy nie palących wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia podczas terapii gefitynibem w stosunku do grupy placebo (p=0,004).²

Wyniki dla porównania gefitynibu i docetakselu:

Metaanaliza skumulowanych wyników (dla trzech porównywanych badań dla populacji ogólnej) dotycząca przeżycia całkowitego nie wykazała różnic pomiędzy grupami (HR = 1,04; 95%CI: 0,94-1,14; p=0,4799). W populacji ogólnej dla przeżycia bez progresji wyniki metaanalizy nie wykazały różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (HR= 1,0 9; 95%:0,91-1,11; p = 0,9688). Metaanaliza wskazuje na wyższą skuteczność gefitynibu w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie: iloraz szans wyniósł 1,37 (95%CI: 1,02-1,86) i wynik ten był statystycznie istotny (p = 0,0379) Obliczony współczynnik NNT wyniósł 33 (95%CI: 18-334).

Populacja z dużą liczbą kopii genu EGFR - wyniki metaanalizy wskazują na większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w przypadku stosowania gefitynibu, jednak wynik nie jest istotny statystycznie (p = 0,1982). Wyniki metaanalizy jakości życia badanej przy pomocy kwestionariusza FACT-L: w przypadku stosowania gefitynibu wykazano dwukrotnie wyższą szansę wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia w porównaniu do docetakselu: OR = 1,89 (95%CI: 1,45-2,48); wynik ten był istotny statystycznie (p < 0,0001). Wskaźnik NNT wyniósł 10 (95%CI: 8- 17). Wyniki analizy w populacji ogólnej wskazują na większą szansę wystąpienia poprawy objawów choroby u pacjentów leczonych gefitynibem (OR = 1,28; 95%CI: 0,99-1,65); p = 0,0563). W grupie gefitynibu szansa wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia w podskali TOI jest znamienna, dwukrotnie wyższa w porównaniu do docetakselu: OR = 2,03 (95%CI: 1,46- 2,84), i wynik ten jest istotny statystycznie (p < 0,0001) a NNT = 13 (95%CI: 9- 20). Nieznacznie wyższa częstość kontroli choroby w grupie osób otrzymujących gefitynib, nie jest istotna statystycznie (p = 0,5864).²

Z uwagi na brak odnalezionych badań porównujących bezpośrednio gefitynib z erlotynibem wykonano porównanie pośrednie, przez wspólny komparator, opierając się na dostępnych próbach klinicznych z randomizacją. Wyróżniono cztery elementy porównania pośredniego: gefitynib vs placebo (dane z badania ISEL), erlotynib vs placebo (dane z badania BR.21), gefitynib vs docetaksel (dane z badań INTEREST, V-15-32 oraz SIGN), docetaksel vs placebo (dane z badania TAX 317).²

Wyniki porównania pośredniego gefitynibu i erlotynibu:

Nie wykazano różnic w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego dla gefitynibu w porównaniu z erlotynibem: HR = 1,239 (95%CI: 0,983- 1,542; wynik nieistotny statystycznie), w subpopulacji z dużą liczbą kopii genu EGFR nie stwierdzono różnic pomiędzy gefitynibem a erlotynibem dla przeżycia całkowitego (HR = 1,39; 95%CI: 0,61- 3,17; wynik nieistotny statystycznie), w subpopulacji z wysoką ekspresją EGFR zarówno gefitynib jak i erlotynib warunkowały podobne prawdopodobieństwa (HR = 1,13; 95%CI:0,71- 1,81; wynik nieistotny statystycznie), w subpopulacji z gruczolakorakiem nie wykazano różnic w gefitynibie w porównaniu do erlotynibu pod względem przeżycia całkowitego pacjentów z nowotworem typu gruczołowego (HR = 1,17; 95%CI: 0,85- 1,59; wynik nieistotny statystycznie), w subpopulacji osób pochodzenia azjatyckiego porównanie pośrednie nie wykazało znamienych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami (HR = 1,08; 95%CI:0,59- 1,98; wynik nieistotny statystycznie), dla subpopulacji osób nigdy nie palących różnice obserwowane dla obu technologii były nieistotne (HR =1,60; 95%CI: 0,95- 2,68), wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie było podobne w przypadku gefitynibu jak i erlotynibu (OR = 0,71; 95%CI:0,10- 5,04; wynik nie był istotny statystycznie), szansa na wystąpienie istotnej klinicznie poprawy jakości życia także nie była istotna (OR = 1,02; 95%CI: 0,66-1,59).²

Informacje z innych źródeł:

Douillard 2009: w publikacji uzupełniającej do włączonego badania INTEREST przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące zasadności biomarkerów. Analiza biomarkerów wykonana w subpopulacjach pacjentów wykazała brak znamienych statystycznie różnic w przeżyciu dla gefitynibu jak i docetakselu pomiędzy leczonymi grupami i przy braku różnic w statusie biomarkera. Pacjenci z potwierdzonymi mutacjami EGFR wykazywali dłuższy czas do progresji (PFS) (HR = 0,16; 95%CI: 0,05-0,49; p=0,001) oraz wyższy współczynnik odpowiedzi na leczenie (ORR = 42,1% vs 21,1%; p=0,04). Pacjenci z dużą liczbą kopii genu EGFR mieli wyższy (ORR = 13,0% vs 7,4%; p=0,04) dla gefitynibu w porównaniu do docetakselu. We wnioskach do pracy autorzy wskazali, że biomarkery nie wydają się być czynnikami predykcyjnymi w różnicach dotyczących przeżycia pomiędzy gefitynibem, a docetakselem, ale dalsze leczenie wydaje się mieć znaczenia na wyniki przeżycia. Dla drugorzędowych punktów końcowych PFS i ORR wykazano pewne korzyści dla gefitynibu w stosunku do docetakselu, które przejawiały się obecności mutacji EGFR oraz dużej liczbie kopii EGFR. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy gefitynibem, a docetakselem u pacjentów negatywnych pod względem powyższych biomarkerów. Wyniki te sugerują, iż gefitynib może wykazywać takie same przeżycie co docetaksel u pacjentów w szerokim zakresie podgrup klinicznych, a biomarkery związane z EGFR tj. status mutacji mogą dodatkowo wskazywać największą korzyść w wydłużeniu PFS i uzyskaniu ORR u wybranych grup pacjentów dla terapii gefitynibem.²

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

Ho Lee 2010 : w wielośrodkowym badaniu III fazy ISTANA (IRESSA as Second-line Therapy in Advanced NSCLC-Korea) porównywano gefitynib do docetaksel u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczonych wcześniej chemioterapią opartą na schematach z platyną. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS - czas wolny do progresji. Wyniki: spośród 161 włączonych pacjentów, kobiety stanowiły 62% populacji, osoby nigdy nie palące 41% a osoby z rozpoznaniem gruczolakorakiem 68%. PFS był dłuższy w grupie pacjentów przyjmujących gefitynib w porównaniu do osób leczonych docetakselem (HR = 0,729; 90%CI: 0,5333-0,998; p=0,0441). Grupa leczona gefitynibem wykazała znaczące różnice dla ORR (28,1% vs 7,6%; p=0,0007). HR dla przeżycia

całkowitego (OS) wynosiło 0,870 (95%CI: 0,613-1,236; p=0,4370). Nie odnotowano znaczących różnic odnośnie jakości życia.²

Hawkins 2009: w metaanalizie porównującej wyniki z 6 opublikowanych badań klinicznych (BR21, JMEI, TAX317, ISEL, INTEREST, SIGN) dotyczących przeżycia całkowitego (OS) dla terapii stosowanych w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, otrzymano następujące wyniki: brak istotności statystycznej różnic w efektywności pemetreksedu (HR=0,85; 95%CI: 0,65 - 1,08) i docetakselu (HR=0,85, 95% CI: 0,72 -1,00) względem placebo (HR=1,00; 95%CI: 1,00 - 1,00) oraz na wyższą skuteczność erlotynibu vs placebo (HR=0,71; 95%CI: 0,58 - 0,85) i znajdującą się wyższą skuteczność gefitynibu vs placebo (HR=0,88; 95%CI: 0,78 - 0,99).²

FDA ALERT [6/2005]

FDA ograniczyła wskazania do chorych na raka, którzy, w opinii ich lekarza, odnoszą korzyść obecnie lub w przeszłości odnosiły korzyść z leczenia gefitynibem. Nowi pacjenci nie powinni być poddani terapii gefitynibem ponieważ duże badanie kliniczne nie wykazało przedłużenia życia. Wskazano dostępne inne leki w tym wskazaniu, które wykazały wyraźną zależność związaną z wydłużeniem życia. Zgodnie z zaleceniami amerykańskiego Iressa Access Program, produkt leczniczy Iressa jest ograniczony do następujących grup pacjentów: aktualnie przyjmujących i odnoszących korzyść z terapii Iressa; pacjentów, którzy otrzymali wcześniej i odnieśli korzyści z Iressa oraz pacjentów wcześniej włączonych do badań klinicznych w non-Investigational New Drug Application (non- IND) badaniach klinicznych, zatwierdzonych przez IRB (Institutional Review Board), przed 17 czerwca 2005 roku.²

Należy podkreślić iż w 2005 r. nie istniały jeszcze doniesienia wykazujące zależność pomiędzy występowaniem mutacji w genie kodującym EGFR, a korzyściami z leczenia u tych pacjentów.²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Pro9duktu 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 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 przypadki zgonu z powodu śródmiąższowej choroby płuc.³

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP): w badaniu oceniającym bezpieczeństwo, wykonanym po wprowadzeniu produktu do obrotu w Japonii częstość występowania ChŚP w grupie 3350 pacjentów leczonych gefitynibem wynosiła 5,8 %. Odsetek przypadków działań niepożądanych zaliczonych do ChŚP, w których wystąpił zgon wynosił 38,6 %. W otwartym badaniu klinicznym III fazy (IPASS) z udziałem 1217 pacjentów pochodzenia azjatyckiego, w którym porównywano produkt IRESSA i chemioterapię skojarzoną - karboplatyna/paklitaksel w leczeniu pierwszego rzutu u wybranych pacjentów z zaawansowanym NDRP, częstość występowania zdarzeń zaliczonych do ChŚP wynosiła 2,6 % w grupie leczonej produktem IRESSA i 1,4 % w grupie leczonej karboplatyną/paklitakselem. Badanie IPASS dotyczyło leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (I rzut).³

Informacje z badań klinicznych:

Do oceny bezpieczeństwa w porównaniu gefitynibu i placebo w badaniu ISEL zostało włączonych 1688 pacjentów z populacji ogólnej (1126 pacjentów w grupie gefitynibu i 562 pacjentów w grupie placebo). Działania niepożądane występowały w większości w grupie pacjentów leczonych gefitynibem, natomiast w grupie placebo w porównaniu do gefitynibu występowały częściej zaparcia (PLC 2% vs GEF 1%), duszność (PLC 4% vs GEF 3%), obrzęk obwodowy (PLC 1,00% vs GEF 0,08%) i objawy asteniczne (PLC 13% vs GEF 3%). Więcej pacjentów leczonych gefitynibem zmarło z powodu działań niepożądanych (PLC 4% vs GEF 5%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Gefitynib powodował zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych takich jak czasowe oraz trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych. Częściej obserwowano działania niepożądane bez względu na stopień (RR = 1,15; 95%CI:1,09-1,23; NNH=10; 95%CI:7-15).²

Bezpieczeństwo stosowania gefitynibu w porównaniu do docetakselu oceniały trzy badania: INTEREST, V-15-32 oraz SIGN. W każdym z tych badań, populację w której oceniano bezpieczeństwo stanowili pacjenci z populacji ogólnej, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. We wszystkich badaniach działania niepożądane klasyfikowano za pomocą kryteriów NCI/CTC ver.2.0. Przeprowadzono także porównania dla punktów końcowych: biegunka, zaparcia, anoreksja, wymioty, duszność, kaszel, choroba śródmiąższowa płuc jednakże okazały się być nieistotne statystycznie. Gefitynib wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa niż docetaksel, dla gefitynibu obserwowano statystycznie rzadziej działania niepożądane 3 i 4 stopnia (RR=0,50; 95%CI:0,42-0,58; NNT=3; 95%CI: 3-4); działania niepożądane 3 i 4 stopnia związane z leczeniem (RR=0,22; 95% CI:0,17- 0,28; NNT=4; 95%CI: 3-4), działania niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (RR = 0,63; 95% CI:0,49-0,80), działania niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia (RR = 0,53; 95%CI:0,42-0,67) oraz działania niepożądane prowadzące do zgonu (RR = 0,35; 95% CI:0,14- 0,85). Natomiast gefitynib charakteryzował się wystąpieniem większego ryzyka upośledzenia wątroby, zapaleń gardła, reakcji skórnych (RR = 3,28; 95%CI:1,88-5,71), suchości skóry (RR = 8,57; 95%CI:5,63-13,02) oraz świądu (RR = 3,21; 95%CI:1,91- 5,39).²

Do analizy pośredniej bezpieczeństwa włączano te działania niepożądane, dla których dane dostępne były we wszystkich ramionach porównania pośredniego (gefitynib vs docetaksel, gefitynib vs placebo, erlotynib vs placebo, docetaksel vs placebo) lub w ramionach wykorzystywanych do porównania metodą Buchera (gefitynib vs placebo oraz erlotynib vs placebo). Spośród ocenianych działań niepożądanych wyniki istotne statystycznie dotyczyły ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki jamy ustnej (RR = 0,31; 95%CI: 0,12-0,66) oraz ryzyka czasowego przerwania leczenia na skutek działań niepożądanych (RR = 0,41; 95%CI: 0,21-0,8). Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie. W zakresie analizowanych punktów końcowych którymi były przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie i jakość życia nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami. Jedynie w ocenie bezpieczeństwa wykazano różnice na korzyść gefitynibu, gdzie ryzyko wystawieni zapalenia śluzówki jamy ustnej było niższe niż dla erlotynibu (RR = 0,31; 95%CI: 0,12-0,66) oraz dla czasowego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (RR = 0,41; 95%CI:0,21-0,80).²

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności gefitynibu w porównaniu do docetakselu i erlotynibu, stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).²

Populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z mutacją aktywującą EGFR-TK (domenę kinazy tyrozynowej receptora nabłonkowego czynnika wzrostu), leczeni uprzednio co najmniej jednym schematem chemioterapii. Interwencją ocenianą był gefitynib stosowany doustnie w tabletkach 250 mg raz dziennie. Jako komparatory wybrano docetaksel oraz erlotynib (oba w monoterapii).²

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 3 lata dla kosztów i efektów.²

Zastosowano model markowa wykonany w programie TreeAge Pro[®] Suite 2009 Release 1.0.2 (TreeAge Software Inc., Williamstown, USA). Model miał 7 dniowy cykl (w sumie 156 tygodniowych cykli w przyjętym horyzoncie czasowym). Wyróżniono cztery stany zdrowotne: choroba stabilna (stan wejściowy - rozpoczęcie terapii gefitynibem lub komparatorem), odpowiedź na leczenie, progresja choroby oraz zgon. Leczenie stosowane jest jedynie w stanach: choroba stabilna i odpowiedź na leczenie. W stanie progresja choroby stosowane jest BSC.²

Analizę kosztu leków przeprowadzono w dwu wariantach, które różniły się przyjętą ceną za lek w zależności od tego kto finansowałby test diagnostyczny na obecność mutacji EGFR. Opcja I zakłada, że test na obecność mutacji EGFR finansowany jest przez podmiot odpowiedzialny. Cena za opakowanie gefitynibu leku wynosi ■■■ PLN. Opcja II zakłada, że cena za opakowanie gefitynibu wynosi ■■■ PLN natomiast koszt diagnostycznych testów genetycznych ponoszony jest przez płatnika.²

Dodatkowo dla programu przewidziano ryczałt za diagnostykę – na poziomie jak w aktualnie istniejącym programie „Leczenie raka piersi” z zastosowaniem trastuzumabu” 51 punktów tj. 2 601 zł rocznie. Koszt diagnostyki - policzono koszt testu genetycznego (w opcji II) na 300 PLN. Zakładając, że test przeprowadzany jest u wszystkich potencjalnych pacjentów, a mutacja występuje u 10,7% to koszt na pacjenta wynosi 2 803,74 PLN. W wersji analizy dotyczącej I rzutu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem występowały różnice w odniesieniu do opcji II, gdyż według jej założeń cena za opakowanie w tej opcji wynosiła ■■■ PLN. Na różnice może mieć wpływ, że analizy zostały wykonane przez dwie różne firmy HTA, aczkolwiek w obu analizach jest zaznaczone, że dane pochodzą od podmiotu odpowiedzialnego. W związku z powyższym istnieje niepewność i pewna niekonsekwencja w kontekście ceny leku. Ponadto w dokumentacji farmakoekonomicznej przekazanej przez podmiot odpowiedzialny zapisy dotyczące testu diagnostycznego nie są precyzyjne.²

Według oszacowań analizy dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny terapia gefitynibem w opcji I jest terapią droższą od docetakselu (o ■■■ tys. PLN) i jednocześnie przynoszącą większą użyteczność (o 0,092 QALY). Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów dla porównania gefitynibu z docetaksem dla I opcji finansowania wynosi 492,8 tys. PLN/QALY.²

Z przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości analizy czynnikami mającymi największy wpływ (ponad 20%) na zmianę współczynnika użyteczności kosztowej ICUR były: przyjęcie alternatywnych użyteczności (na podstawie badania Nafees 2008) – wzrost ICUR o 31,2% do wartości 646,5 tys. PLN/QALY oraz założenie różnic w przeżyciu całkowitym (zgodnie z publikowanym hazardem względnym w badaniu INTEREST) – spadek ICUR o 23,2% do wartości 378,7 tys. PLN/QALY.²

W opcji II terapia gefitynibem (w opcji II) jest terapią droższą od docetakselu (o ■■■ tys. PLN) i jednocześnie przynoszącą większą użyteczność (o 0,092 QALY). Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów dla porównania gefitynibu z docetaksem dla II opcji finansowania wynosi 311,3 tys. PLN/QALY. Druga opcja finansowania jest bardziej efektywna kosztowo niż pierwsza.²

Z przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości analizy czynnikami mającymi największy wpływ (ponad 20%) na zmianę współczynnika użyteczności kosztowej ICUR były analogiczne jak dla I opcji: przyjęcie alternatywnych użyteczności (na podstawie badania Nafees 2008) – wzrost ICUR o 31,2% do wartości 408,4 tys. PLN/QALY oraz założenie różnic w przeżyciu całkowitym (zgodnie z publikowanym hazardem względnym w badaniu INTEREST) – spadek ICUR o 22,7% do wartości 240,6 tys. PLN/QALY.²

Zgodnie z oszacowaniami autorów przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów zastosowanie gefitynibu jest droższe od stosowania erlotynibu o ■■■ tys. PLN w przypadku I opcji finansowania oraz ■■■ tys. PLN w przypadku II opcji finansowania. Różnica kosztów jest mniejsza w przypadku II opcji finansowania. Różnice w kosztach wynikały głównie z ceny leków.²

Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była przygotowana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem gefitynibu stosowanego w ramach programu terapeutycznego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Przyjęto 3-letni horyzont czasowy przy założeniu że w tym czasie zostanie osiągnięty stan wysycenia populacji docelowej dla gefitynibu.²

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów uzyskano powolny wzrost zapadalności na raka płuca od 20,3 tys. przypadków w 2010 roku do 20,5 tys. w 2014 roku. Liczba chorych z NDRP kwalifikująca się do leczenia drugiej linii NDRP to 2050 osób w 2010 roku.²

Kluczowym parametrem definiującym populację docelową dla gefitynibu jest obecność mutacji genu EGFR. W większości przypadków (80,9%) występują one w typie histologicznym gruczolakoraka (Rosell 2009). Ponad 90% mutacji aktywujących stanowią delecje w obrębie 19. i punktowe substytucje L858R w obrębie 21. eksonu, zwane mutacjami klasycznymi (Gazdar 2009, Lynch 2004, Payne 2008). Średnia ważona częstość mutacji genu EGFR wynosi wśród rasy białej 10,7% przypadków. W czterech z odnalezionych badań podano jedynie ogólne wartości częstości występowania mutacji genu EGFR, z tego względu obliczenia powtórzone z ich pominięciem. Uzyskana wartość to 13,1% przypadków z komórkami guza ze zmutowanym wariantem genu EGFR. Podobną wartość – 13,5% – uzyskano także w jedynym badaniu wykonanym w populacji z obszaru Europy Środkowo-Wschodniej (Węgry), dlatego zdecydowano przetestować ją w wariancie maksymalnym analizy.²

Z wykonanych obliczeń wynika, że maksymalna liczba pacjentów leczonych gefitynibem w programie terapeutycznym wyniesie w wariancie podstawowym 219 chorych. Wartość ta wyniesie 150 lub 288 chorych odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym. Natomiast według danych NFZ średnia z liczby pacjentów leczonych w latach 2004-2010 była rzędu ■■■ pacjentów tj. ponad połowę więcej niż według autorów analiz.²

W scenariuszu aktualnym przyjęto, że maksymalna populacja docelowa dla gefitynibu, w chwili obecnej może być leczona tylko erlotynibem lub docetakselem.²

W nowym scenariuszu rozpatrywano pojawienie się trzeciej opcji terapeutycznej gefitynibu – ze wskazaniem do leczenia chorych, których nowotwór wykazuje obecność mutacji aktywujących EGFR.²

W analizie ujęto dwie opcje finansowania gefitynibu. Kalkulację wszystkich kosztów w analizie wykonano z perspektywy płatnika publicznego.²

W opcji finansowania I (cena opakowania dla płatnika ■■■ zł a koszt test diagnostycznego po stronie podmiotu odpowiedzialnego) wartości szacowanych kosztów w scenariuszu nowym wahają się od ■■■ PLN w wariancie minimalnym do ■■■ PLN w wariancie maksymalnym. Koszty inkrementalne wprowadzenia do finansowania gefitynibu szacowane były w zakresie od ■■■ PLN w wariancie minimalnym do ■■■ PLN w wariancie maksymalnym.²

W przypadku II opcji finansowania gefitynibu (cena opakowania dla płatnika ■■■ PLN oraz koszt testu diagnostycznego po stronie NFZ) w wariancie podstawowym dodatkowe koszty Płatnika w ciągu 3 lat będą zawierać się w przedziale ■■■ zł, w wariancie minimalnym wyniosą one ■■■ zł, a w wariancie maksymalnym – ■■■ zł. Natomiast wartości szacowanych kosztów całkowitych w scenariuszu nowym wahają się od ■■■ PLN w wariancie minimalnym do ■■■ PLN w wariancie maksymalnym.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji klinicznych, z czego tylko jedna nie rekomenduje stosowania gefitynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia.

Zgodnie z European Society for Medical Oncology 2010 (ESMO) leczenie drugiego rzutu przyczynia się do poprawienia objawów związanych z chorobą u pacjentów w stanie sprawności PS0-2 (docetaksel, gefitinib, pemetreksed - tylko raki niepłaskonabłonkowe). Schematy drugiej linii leczenia przyczyniają się do wyższych wskaźników odpowiedzi i czasu wolnego od progresji, ale nie przyczyniają się do wydłużenia ogólnego przeżycia.²

American Society of Clinical Oncology 2010 (ASCO): docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetreksed są dopuszczalne w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym NDRP (z odpowiednim stanem sprawności), w trakcie lub po leczeniu pierwszego rzutu, terapią opartą na związkach platyny. Obecnie dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić rutynowe stosowanie trzeciej linii leków

cytotoksycznych. Dostępne informacje są także niewystarczające, aby zalecić rutynowe stosowanie markerów molekularnych, aby wybrać rodzaj chemioterapii.²

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011: Alternatywę dla leczenia drugiej linii stanowią także erlotynib lub gefitynib, natomiast u pacjentów z potwierdzonym histologicznie gruczolakorakiem jeśli w pierwszej linii był podawany erlotynib można zastosować schematy oparte na cisplatinie i bewacyzumabie. Leczenie drugiej linii w pacjentów w stanie sprawności PS 3-4 powinno dotyczyć terapii erlotynibem lub gefitynibem lub BSC. Wytyczne odnośnie stosowania inhibitorów kinazy EGFR dotyczą pacjentów, u których potwierdzono mutację genu EGFR.²

Kanada, Cancer Care Ontario (CCO) 2006: Gefitynib w dawce 250 mg/dobę może być rozważany za terapię drugiego rzutu i kolejnych tylko dla wybranych pacjentów, którzy nie są kandydatami do chemioterapii i dla których erlotynib nie jest dostępny. Chociaż nie wykazano znaczącego wydłużenia przeżycia w porównaniu z placebo, badania sugerują, że gefitynib może dostarczyć istotnych klinicznie korzyści.²

Prescrire 2010: Nie ma wystarczających dowodów dotyczących skuteczności gefitynibu ani w pierwszej ani w drugiej 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.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 2 rekomendacje finansowe rekomendujące finansowanie gefitynibu ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia. National Institute for Clinical Excellence (NICE) nie wydał rekomendacji dotyczącej stosowania gefitynibu w leczeniu drugiego rzutu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka płuc niedrobnokomórkowego komórki z powodu braku przedłożenia dowodów (analizy farmakoeconomiczne) od producenta tej technologii.²

Francja: Haute Autorité de Santé (HAS) zaleca umieszczenie gefitynibu na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach, w 100% refundacji ze środków publicznych. Jednocześnie Komisja [red. HAS] wyraziła wolę aby otrzymać aktualne dane, w jaki sposób mutacja jest oznaczana.²

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2010: gefitynib jest finansowany od 2004 w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u pacjentów, których stan sprawności według WHO wynosi 2 lub mniej, po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii u pacjentów z potwierdzoną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TK).²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15 czerwca 2010r. 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®)” 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”, po doprecyzowaniu zlecenia pismem: MZ-PLE-460-8365-347/GB/10 z dnia 9 listopada 2010r - w którym podkreślono konieczność rozdzielenia oceny na leczenie w I i II linii, i pismem z dnia 5 stycznia 2011r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-362/GB/11), na podstawie art. 31 a-c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, oraz uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 49 z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49 z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.
1. Raport AOTM-OT-0442, Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) – II linia leczenia, 2011.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego.