

Stanowisko nr 31/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r.
w sprawie finansowania lapatynibu (Tyverb®)
w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi
po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych przez okres 2 lat lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.

Uzasadnienie rekomendacji

Dołączenie lapatynibu do kapecytabiny istotnie wydłuża czas do progresji oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Nie wykazano jednak wpływu na śmiertelność ogólną ani na jakość życia. Koszty uzyskania efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem lapatynibu są bardzo wysokie i parokrotnie przekraczają próg efektywności rekomendowany przez WHO. Wobec tego stosowanie lapatynibu wymaga monitorowania i powinno być prowadzone w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, a po 2 latach należy ponownie ocenić celowość finansowania tej terapii z uwzględnieniem jej wpływu na całkowite przeżycie chorych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-5227-217/JO/09) z dnia 19 stycznia 2009 roku, na podstawie wniosku o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Rak piersi w Polsce stanowi około 20% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. W ciągu ostatnich kilku lat zachorowalność wzrosła o około 4-5%. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, u mężczyzn jest bardzo rzadki. Według Krajowego Rejestru Nowotworów Złośliwych w 2006 zarejestrowano 97 mężczyzn z tym nowotworem i ponad 13 322 nowych zachorowań wśród kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności - 44,2/100000). Rak piersi jest przyczyną największej liczby zgonów wywołanych przez nowotwory złośliwe występujące u kobiet w Polsce i od kilku dekad obserwowany jest wzrost umieralności z powodu raka piersi. Obecnie rak piersi stanowi niemal 13% wszystkich zgonów z powodu nowotworu złośliwego. Najczęściej chorują kobiety pomiędzy 45. a 69. rokiem życia. Odsetek zgonów z powodu nowotworu piersi jest prawie 2 razy mniejszy niż odsetek zachorowań. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi są starszy wiek, wczesna menarche i późna menopauza, długotrwałe stosowanie leków hormonalnych, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, obecność łagodnych chorób rozrostowych piersi. Do genetycznych

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.

czynników ryzyka należą zarówno rodzinne występowanie nowotworu jak i nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. Podstawową metodą zmniejszenia umieralności jest wczesne wykrywanie tego nowotworu w ramach badań przesiewowych opartych na badaniu mammograficznym. W ok. 70% przypadków, wzrost raka piersi jest zależny od stymulacji żeńskimi hormonami płciowymi, co jest wykorzystywane w leczeniu uzupełniającym tego nowotworu. [1,2]

Obecna standardowa terapia

Postępowanie w raku sutka dzieli się na leczenie miejscowe i ogólne, stosowane w kombinacjach zależnych od zaawansowania nowotworu celem wyleczenia lub jako przeciwnowotworowa terapia paliatywna. Do metod miejscowych należą zabiegi operacyjne oraz radioterapia. Leczenie systemowe polega na stosowaniu chemioterapeutyków (schematy wielolekowe oparte na antracyklinach), leków hormonalnych w guzach hormonozależnych (m.in. antyestrogenów – tamoksyfen lub inhibitorów aromatazy – anastrozol, letrozol i eksemestan) oraz terapii biologicznych przeciwciałami monoklonalnymi w razie nadekspresji receptora HER2 (trastuzumab). [2,3]

U większości chorych, u których uzyskuje się odpowiedź na obecnie dostępne leczenie z udziałem trastuzumabu, w ciągu 12 miesięcy od chwili rozpoczęcia występuje progresja choroby (mediana czasu przeżycia do progresji w zależności od schematu leczenia wynosi 7-12 miesięcy). W przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia trastuzumabem celowość dalszego stosowania tego leku w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym nie znajduje uzasadnienia. [2]

Proponowana terapia

Lapatynib, 4-anilinochinazolina, jest inhibitorem wewnątrzkomórkowych domen kinazy tyrozynowej obydwu receptorów EGFR (ErbB1) i ErbB2 (HER2) (szacowane wartości Kiapp 3nM i 13nM) z powolnym wskaźnikiem uwalniania receptorów (okres półtrwania większy niż lub równy 300 minut). Lapatynib hamuje wzrost komórek kontrolowany przez receptory ErbB w badaniach *in vitro* i w modelach zwierzęcych. Hamujący wpływ lapatynibu na wzrost komórek oceniany był w liniach komórkowych kondycjonowanych za pomocą trastuzumabu. Lapatynib zachowywał znaczącą aktywność wobec linii komórkowych raka piersi wyselekcjonowanych ze względu na ich długotrwały wzrost *in vitro* w medium zawierającym trastuzumab. [4]

Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną wskazany jest do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi lub z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór wykazuje nadekspresję receptora ErbB2 (HER2). Wskazany jest także u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem antracyklin i taksanów oraz po leczeniu raka piersi z przerzutami trastuzumabem. [4] Lapatynib został dopuszczony przez EMEA do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia warunkowego”. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. [4]

Zalecana dawka lapatynibu wynosi 1250 mg (tj. pięć tabletek) raz na dobę, w leczeniu ciągłym. Dawki dobowej nie należy dzielić. Lapatynib należy przyjmować co najmniej godzinę przed jedzeniem lub co najmniej godzinę po jedzeniu. Aby zminimalizować zmienność, lapatynib należy przyjmować o stałej porze względem posiłku. Lapatynib podaje się w połączeniu z kapecytabiną. [4]

Skuteczność proponowanej terapii

Zgodnie z wynikami jedyne, dużego badania klinicznego, terapia lapatynibem i kapecytabiną nie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów leczonych po niepowodzeniu terapii trastuzumabem HR 0,78 (95% CI: 0,55; 1,12), ale wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby o 2 miesiące HR 0,57 (95% CI: 0,43; 0,77) oraz wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby – HR 0,55 (95% CI: 0,40; 0,74). Nie przedstawiono danych, jak wydłużenie czasu bez progresji oraz przeżycia wolnego od progresji wpływa na jakość życia leczonych pacjentów. [3]

Bezpieczeństwo terapii

Częste objawy niepożądane (>25%) podczas leczenia lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną związane były z układem pokarmowym (biegunka, nudności i wymioty) oraz skórą (zespół dłoniowo-podeszwowy i wysypka). Występowały one z podobną częstością w grupie leczonej tylko kapecytabiną. Biegunka była najczęstszym objawem niepożądanym (65% vs 40%) powodującym

przerwanie leczenia. Ponadto, terapia bardzo często powodowała bóle głowy, bezsenność, bóle kostno-mięśniowe, oraz wzrost transaminaz wskazujący na hepatotoksyczność terapii. [4]

Lapatynib jest kardiotoxyczny. Należy zaprzestać stosowania lapatynibu w przypadku wystąpienia objawów zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory 3. stopnia lub większego według klasyfikacji National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events lub jeśli LVEF zmniejszy się do poziomu poniżej dolnej granicy przyjętej normy. Można rozpocząć ponowne stosowanie lapatynibu w zmniejszonej dawce (1000 mg/dobę) po upływie co najmniej 2 tygodni, pod warunkiem że wartość LVEF powróci do normy i u pacjenta nie będzie objawów klinicznych zmniejszenia frakcji. [4]

Istnieją doniesienia o toksyczności płucnej w trakcie stosowania lapatynibu, w tym śródmiąższowej choroby płuc i zapalenia płuc, wobec czego należy obserwować czy u pacjentów nie występują objawy toksyczności płucnej. [4]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna została przygotowana dla horyzontu 5-letniego i wskazuje ona, że koszt jednego roku skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu lapatynibu wynosi ok. 380 tys. zł. Należy zauważyć, że koszt może być dużo wyższy, gdyż w badaniu klinicznym nie odnotowano wpływu na ogólne przeżycie, a probabilistyczny model wnioskodawcy wyliczył dodatkowe przeżycie w grupie leczonej lapatynibem na 3 miesiące. Jeden cykl leczenia lapatynibem z kapecytabiną kosztuje ok. 8 tys. zł. [3]

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że finansowanie ze środków publicznych terapii lapatynibem z kapecytabiną na zasadach zaproponowanych przez wnioskodawcę, wiązałoby się z dodatkowym kosztem ok. 23,5 mln zł w pierwszym, 42,5 mln zł w drugim, do 54 mln zł w piątym roku refundacji. [3]

Australijski PBAC rekomenduje finansowanie lapatynibu ze środków publicznych pomimo wysokiego kosztu terapii. [5]

Angielski NICE nie wydał jeszcze ostatecznej opinii, ale wskazuje się, że terapia lapatynibem może zostać uznana za nieefektywną kosztowo. [6]

Szkockie SMC nie rekomenduje finansowania terapii lapatynibem ze względu na brak wpływu na przeżycie całkowite pacjentów oraz nieadekwatny stosunek koszt terapii do osiągniętych efektów zdrowotnych. [7]

Piśmiennictwo:

1. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w Dziedzinie Onkologii Klinicznej. Opis terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie chorych na raka piersi miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego z nadekspresją receptora her2 lub amplifikacją genu *her2* po wystąpieniu progresji w trakcie leczenia trastuzumabem”.
2. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w Dziedzinie Onkologii Klinicznej. Rak Piersi - charakterystyka problemu zdrowotnego w Polsce.
3. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb
5. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document for Lapatinib ditosylate monohydrate, tablet, 250mg (base), Tyverb®. November 2007
6. National Institute For Health And Clinical Excellence. Final appraisal determination . Lapatinib for the treatment of women with previously treated advanced or metastatic breast cancer. 2009
7. Scottish Medicines Consortium (SMC) lapatinib, 250mg film-coated tablets (Tyverb) No. (526/09)