

Rekomendacja nr 55/2015

z dnia 22 czerwca 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Tarceva, erlotynib, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261;
- Tarceva, erlotynib, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278;
- Tarceva, erlotynib, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285, stosowanego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), we wskazaniach:

- w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR;

- w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii,

z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1085.0, Erlotinib pod warunkiem dalszego obniżenia ceny oraz pod warunkiem oceny efektów zdrowotnych po dwóch latach stosowania terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) we wnioskowanych wskazaniach pod warunkiem obniżenia ceny produktu.

Przedstawione badania kliniczne wskazują na wyższość leku nad schematami chemioterapii opierającymi się na platynie, a przeprowadzone pośrednie porównujące erlotynib i gefitynib wskazuje na ich podobną skuteczność.

Należy jednak pamiętać, że populacja chorych w przytoczonych badaniach nie odzwierciedla w pełni typów histologicznych wskazanych we wniosku. Badania które posłużyły do wykonania porównania pośredniego zostały przeprowadzone w krajach azjatyckich i na tej podstawie można wnioskować, że dotyczą przede wszystkim rasy żółtej. Zgodnie z publikacją Saijo 2010, rasa żółta może stanowić czynnik predykcyjny uzyskiwania korzystniejszych wyników leczenia w stosunku do efektów leczenia pacjentów rasy kaukaskiej. Dodatkowo, porównanie pośrednie wykonano z użyciem wspólnej referencji, jaką są schematy dwulekowe z użyciem karboplatyny, jednak nie są one jednakowe. Na podstawie rekomendacji Grupy Ekspertów z 2014 roku założono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich schematów opartych na platynie w leczeniu NDRP.

Wobec wątpliwości dotyczących oczekiwanego efektu zdrowotnego konieczne jest zweryfikowanie wpływu na przeżycie oraz wyleczenie pacjentów dzięki zastosowaniu terapii w populacji objętej programem lekowym.

Analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu ceny z zastosowanym instrumentem dzielenia ryzyka wnioskowana technologia jest terapią o porównywalnym koszcie, ale z uwagi na fakt, że we wnioskowanym wskazaniu dostępne są inne leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, to przy proponowanej cenie, oceniana terapia nie stanowi zasadnej zmiany w refundacji. Ze względu na powyższe oraz ze względu na wątpliwości dotyczące porównania ERL względem GEF, tylko dalsze obniżenie ceny będzie stanowić uzasadnienie dla objęcia ocenianej terapii finansowaniem ze środków publicznych. W związku z faktem, że prognozowany jest wzrost liczby pacjentów w programie, obniżenie ceny powinno przynajmniej zbilansować wzrost kosztów leczenia wynikający ze wzrostu liczby leczonych pacjentów.

Terapia dostępnymi lekami dla pacjentów spełniających kryteria uwzględnione we wniosku refundacyjnym jest zapewniona.

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona została jedynie na populacji, która byłaby dodatkowo objęta terapią, z pominięciem kosztów dalszego leczenia w dotychczas refundowanych wskazaniach. Szacowanie populacji opiera się na licznych założeniach i danych które mogą nie odzwierciedlać aktualnej liczebności chorych (np. ankiety, odsetek chorych u których wykonywane są testy na mutację EGFR).

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawił propozycję nie spełniającą kryteriów rozwiązań przewidzianych ustawą. Wobec czego przedstawiona powyżej warunek obniżenia kosztów terapii stanowi realną propozycję zbilansowania wzrostu refundacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261;
- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278;

- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285,

dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- [redacted] (dawka 150 mg),
- [redacted] (dawka 100 mg),
- [redacted] (dawka 25 mg).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach grupy limitowej: 1085.0, Erlotinib. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small cell lung cancer, NDRP) to określenie obejmujące grupę nowotworów złośliwych płuca. NDRP jest jednym z najczęściej rozpoznawanych przypadków pierwotnych raków płuc, obejmuje on około 80% rozpoznań (pozostałe stanowią raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

W Polsce rak płuca stanowi przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2011 roku wynosiły u mężczyzn 50,0/100 000, a u kobiet - 17,2 na 100 000.

Podział NDRP wynika z różnic dotyczących cech klinicznych i histologicznych raka płuca drobnokomórkowego (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. W ramach wymienionych cech zalicza się: wysoką częstość proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wysoką skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, a także chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

Na podstawie różnic obejmujących cechy biologiczne, postacie morfologiczne i przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, ok. 40%, brodawkowaty, jasnokomórkowy, z drobnych komórek, podstawnokomórkowy); do głównych przyczyn jego powstawania zalicza się czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy; częściej występuje u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo); często doprowadza do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miąższu płucnym; komórki tego nowotworu złuszcza się do światła dróg oddechowych co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny;
- gruczolowy (ang. adenocarcinoma, ok. 30%, zrazikowy, brodawkowaty, oskrzelikowo-pęcherzykowy) najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych - w obwodowych częściach płucach. W klasyfikacji histologicznej wyróżnia się podtypy gruczolakoraka w zależności od przebiegu klinicznego (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak jest w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy. Stosunkowo często występuje u kobiet;
- wielkokomórkowy (ang. large cell carcinoma, ok. 10%, z cechami neuroendokrynności, mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, podstawnokomórkowy, lymphoepithelioma, jasnokomórkowy, z fenotypem prążkowanokomórkowym); zbudowany z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogenego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.
- nowotwory typu śliniankowego - (śluzowo-naskórkowy, gruczolowo-torbielowaty, inne)

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca. O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena

zaawansowania choroby polegającą na określeniu stanu guza pierwotnego (cecha T), stopnia zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i innych niż płuca narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM.

W związku z niespecyficznymi objawami, NDRP często diagnozowany jest w III lub IV stadium zaawansowania choroby. Zaawansowane stadium choroby uniemożliwia leczenie radykalne. W związku z powyższym rokowanie dla chorych jest złe.

Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych raka płuca wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycie ponad 2-letnie należy do rzadkości.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych w ramach leczenia NDRP powinno się stosować:

- I linia leczenia - schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, pemetreksed, schematy chemioterapii z bewacuzymabem lub cetuksymabem. U pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynib, gefitynib czy afatynib;
- II linii leczenia - terapia oparta m. in. na refundowanym docetakselu, pemetreksedzie, erlotynibie. Pemetreksed w ramach II linii leczenia można zastosować u chorych na niepłaskonabłonkowy NDRP. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR zalecane są jedynie u pacjentów z mutacją w genie EGFR..

Obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu dostępne i refundowane są leki zawierające inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR:

- Giotrif (afatynib) w ramach programu B.63 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34.0)” u pacjentów z rozpoznaniem w badaniu histologicznym lub cytologicznym rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub rakiem niedrobnokomórkowym z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka nie drobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. Not Otherwise Specified, NOS) w ramach leczenia I linii

- Iressa (gefitynib) w ramach programu B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” – w I i II linii leczenia u pacjentów z rozpoznaniem histologiczne lub cytologiczne rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub rakiem niedrobnokomórkowym z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. Not otherwise specified, NOS)

- Tarceva (erlotynib) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, gdzie w kryteriach włączenia określono typ nowotworu jako „gruczolakorak lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego” stosowany w ramach I i II linii leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Tarceva zawiera substancje czynną erlotynib, będącą inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib hamuje

wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR, który ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci.

Skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekazywania sygnału poprzez ścieżkę związaną z EGFR w komórkach wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściślemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP w zmutowanej domenie kinazowej receptora EGFR. W wyniku blokowania przekazywania zstępującego zostaje zatrzymana proliferacja komórek oraz indukowana śmierć komórki poprzez wewnętrzną ścieżkę apoptozy.

Lek Tarceva posiada wskazania rejestracyjne do stosowania w:

- Niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) – leczenie I rzutu, rak miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR; w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny; w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.
- Rak trzustki - w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami.

Przedłożony wniosek dotyczy rozszerzenia istniejącego programu lekowego o pacjentów z nowotworem o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności klinicznej erlotynibu (ERL) w leczeniu I linii NDRP o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR oparto na podstawie dwóch badań randomizowanych:

- EURTAC (publikacja Rosell 2012) - badanie kliniczne RTC, III fazy, bez zaślepienia. Ze względu na brak zaślepienia badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad. Liczebność grupy przyjmującej erlotynib wynosiła 86 osób, a grupy przyjmującej chemioterapię - 87 osób. W ramach chemioterapii pacjenci przyjmowali cztery 3-tygodniowe cykle chemii (CHT) złożone z dubletów składających się z: cisplatyny (75 mg/m² powierzchni ciała) + docetakselu (75 mg/m² powierzchni ciała) pierwszego dnia cyklu; cisplatyna (75 mg/m² powierzchni ciała) + gemcytabina (1 250 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 8. dnia cyklu); karboplatyna (AUC=6; AUC – ang. *Area under the Curve* – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu.) 1. dnia cyklu + docetaxel (75 mg/m² powierzchni ciała); karboplatyna (AUC=5) 1. dnia cyklu + gemcytabina (1 000 mg/m² powierzchni ciała; w 1. i 8. dniu). W ramach kryteriów włączenia dopuszczone były osoby, u których zastosowano wcześniej chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową pod warunkiem, że zakończyła

się ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Do badania dopuszczano chorych z towarzyszącymi, stabilnymi przerzutami do mózgu.

- OPTIMAL (publikacje Zhou 2011 i Chen 2013) - badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone na populacji azjatyckiej. W skali Jadad badanie otrzymało 3/5 punktów ze względu na brak zaślepienia. Grupa badana przyjmująca erlotynib objęła 82 pacjentów, podczas gdy grupa przyjmująca chemioterapię liczyła 72 osoby. Chemioterapia składała się z 4 cykli dwuskładnikowego schematu opartego na platynie (gemcytabina i.v. dnia 1. i 8. w 1000 mg/m²; karboplatyna i.v. 1. dnia 3-tygodniowego cyklu w AUC=5). Z badania wykluczono chorych z niekontrolowanymi przerzutami do mózgu oraz z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową (dopuszczalna terapia adjuwantowa i neoadjuwantowa choroby bez przerzutów, w której nawrót miał miejsce po 6 miesiącach od zakończenia leczenia).

W celu przeprowadzenia pośredniego porównania erlotynibu (ERL) z gefitynibem (GEF) dodatkowo uwzględniono badanie NEJ002 (publikacje Maemondo 2010 oraz Inoue 2013).

Badanie NEJ002 to badanie kliniczne z randomizacją bez zaślepienia. Badanie NEJ002 zostało ocenione w skali Jadad na 2/5 punktów ze względu na brak zaślepienia i opisu metody randomizacji., w której stosowano gefitynib (N=114 pacjentów) i chemioterapię (N=114 pacjentów) w dwóch równoległych ramionach badania. Gefitynib podawano w dawce 250 mg na dobę. Stosowany cykl chemioterapii (CHT) oparty był na podawaniu karboplatyny i. v. w dawce 6 AUC i paklitakselu i.v. w dawce 200 mg/m³, leki podawano pierwszego dnia 21-dniowego cyklu.

Do analizy oceniającej skuteczność erlotynibu wśród pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii (II linia leczenia) włączone zostały dwa badania:

- randomizowane badanie Kim 2012 - badanie II fazy w grupach równoległych. Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej, liczebność w poszczególnych grupach przyjmujących erlotynib i gefitynib była równa i wynosiła po 48 osób. Erlotynib podawany był doustnie w dawce 150 mg/dobę, gefitynib w dawce 250 mg/dobę co 4 tygodnie (1 cykl), do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu.
- jednoramienne badanie Castro 2013 - badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoosrodkowe, prowadzone na 20 pacjentach. Badania jednoramienne nie stanowią dowodu dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w porównaniu do alternatywnej technologii medycznej i nie będą szerzej opisywane w dalszej części rekomendacji.

Oceny skuteczności praktycznej dokonano włączając do analizy badanie retrospektywne Shao 2013- dane do badania uzyskano z rejestrów prowadzonych na Tajwanie. Analizie poddano wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii.

Skuteczność kliniczna

I linia leczenia

Badanie EUTRAC przeprowadzono wśród pacjentów rasy kaukaskiej, natomiast badania OPTIMAL i NEJ002 wśród osób rasy żółtej. Ze względu na prawdopodobny wpływ rasy pacjentów na wyniki leczenia (zgodnie z publikacją Saijo 2010), z porównania pośredniego wykluczono badanie EUTRAC.

W przytoczonych badaniach populację stanowiły osoby z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym NDRP w stopniu IIIB lub IV z mutacją genu EGFR. Przy czym do badania OPTIMAL włączano pacjentów w wieku > 18 lat, w stanie sprawności w skali ECOG od 0 do 2, a do badania NEJ002 pacjentów z przedziału od 20 do 75 r.ż. w stanie sprawności ECOG od 0 do 1. We wszystkich

badaniach hipotezą badawczą było wykazanie przewagi (superiority) leczenia erlotynibem/gefitynibem nad chemioterapią.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących erlotynib z gefitynibem, porównanie obu interwencji wykonano metodą pośrednią (wykorzystując metodę Buchera) przez wspólny komparator, jakim była chemioterapia.

ERL vs GEF (OPTIMAL i NEJ002)

W celu oceny czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) przeprowadzono dwa porównania, różne ze względu na przyjęte okresy obserwacji. Zarówno w porównaniu wyników dla 15,6 miesięcy stosowania ERL i 17,0 miesięcy stosowania GEF oraz kolejno dla 19,8 i 23,5 miesięcy wykazano, że ERL istotnie statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby względem GEF 0,50 (HR (95% CI) 0,30; 0,85) .

Pośrednie porównanie wyników ERL oraz GEF nie wykazało istotnie statystycznie różnic w uzyskaniu obiektywnej, całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Dalsze linie leczenia

ERL vs GEF (Kim 2012)

Ocena skuteczność ERL vs GEF u pacjentów z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii oparto na wynikach badania Kim 2012. Pacjenci z potwierdzoną mutacją genu EGFR stanowili jedynie 34,6% (8 osób z grupy ERL oraz 9 z grupy GEF).

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR) w populacji z potwierdzoną mutacją genu EGFR (OR (95% CI), 0,83 (0,11; 6,11)); RR (CI 95%) 0,94 (0,46; 1,90).

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w całej populacji badania Kim 2014 w zakresie:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) OR (95% CI) 1,00 (0,06; 16,46); RR (CI 95%) 1,00 (0,06; 15,53);
- częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) OR (95% CI) 0,71 (0,31; 1,60); RR (CI 95%) 0,82 (0,51; 1,32);
- progresji choroby OR (95% CI) 1,11 (0,45; 2,77); RR (CI 95%) 1,08 (0,55; 2,13);
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) OR (95% CI) 0,71 (0,32; 1,60); RR (CI 95%) 0,83 (0,52; 1,31);
- stabilność choroby (SD) OR (95% CI) 1,11 (0,45; 2,77); RR (CI 95%) 1,08 (0,55; 2,13)
- wskaźnika kontroli choroby (DCR) OR (95% CI) 0,74 (0,31; 1,78); RR (CI 95%) 0,91 (0,70; 1,19);

W obu grupach nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego (OS).

Skuteczność praktyczna

Ocenę skuteczność praktycznej erlotynibu (ERL) w leczeniu I linii NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR oparto na podstawie jednego badania obserwacyjnego Lim 2014:

- Lim 2014 - 1 badanie obserwacyjne, retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne z metodą dobieranych par (ang. matched pair design). Liczebność pacjentów w grupie przyjmującej

erlotynib wynosi 121 osób, w grupie stosującej gefitynib (GEF) również było 121 osób. Erlotynib podawano p.o. 150 mg/dobę do progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności lub odmowy chorego, gefitynib podawano p.o. w dawce 250 mg/dobę do progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności lub odmowy chorego. Badane substancje czynne podawano w 28 dniowych cyklach. Badanie Lim 2014 oceniono za pomocą kwestionariusza NOS, przyznając najwyższą punktację, tj. dobór próby na 4 gwiazdki, porównywalność na 2 gwiazdki oraz punkty końcowe na 3 gwiazdki.

W retrospektywnym badaniu Lim 2014 oceniano skuteczność praktyczną ERL względem GEF. Oceniono czas przeżycia całkowitego (OS), który został osiągnięty tylko w grupie GEF i wyniósł 24,5 miesiąca. Oznacza to jednak, że nie możliwe jest określenie na podstawie OS czy obie grupy badane różnią się istotnie w tym zakresie. Różnica w punkcie końcowym czas wolny od progresji nie różnił się istotnie statystycznie między grupami. Różnice między grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

I linia leczenia

ERL vs GEF (OPTIMAL i NEJ002)

Ocenę bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu wykonano w oparciu o wyniki porównania pośredniego na podstawie badań OPTIMAL i NEJ002. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 92,8% pacjentów przyjmujących ERL oraz u 94,7% z grupy GEF. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami. Porównanie pośrednie wykazało brak znamienych różnic między ERL a GEF dla częstości występowania ZN ogółem w stopniu 3. i 4. Dodatkowo w badaniu OPTIMAL odnotowano 2 przypadki ciężkich ZN związanych z leczeniem w grupie ERL, a u 87% pacjentów przyjmujących ERL wystąpiły ZN związane z leczeniem.

Wśród zdarzeń niepożądanych opisanych w badaniu OPTIMAL, u pacjentów przyjmujących erlotynib najczęściej obserwowano wysypki, infekcje, biegunki oraz zapalenia jamy ustnej, natomiast w badaniu NEJ002 wśród osób przyjmujących GEF najczęściej odnotowywano niedokrwistość, biegunki oraz wysypki. W wyniku przeprowadzenia porównania pośredniego szczegółowych zdarzeń niepożądanych, istotne statystycznie różnice między ERL i GEF odnotowano dla neutropenii w stopniu 3. i 4., trombocytopenii ogółem, niedokrwistości ogółem, wymiotów ogółem (wszystkie na korzyść ERL).

Dalsze linie leczenia

ERL vs GEF (Kim 2012)

W badaniu Kim 2012 przeprowadzono analizę profilu bezpieczeństwa stosowania erlotynibu i gefitynibu dla wszystkich pacjentów włączonych do próby. Zgodnie z publikacją odnotowano 3 zgony, których powodem było zapalenie płuc (1 grupie ERL i 2 w grupie GEF). Wśród zdarzeń niepożądanych najwięcej odnotowano przypadków wysypki, 72,9% w grupie ERL oraz 62,5% w grupie GEF, biegunki, kolejno 35,4% vs 33,3%. Większość odnotowanych ZN wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Tarceva przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z możliwym występowaniem działań niepożądanych, tj.

- śródmiąższowa choroba płuc,
- biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitów i zaburzenia czynności nerek,
- zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby,

- perforacja przewodu pokarmowego,
- pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne,
- zaburzenia oka.

Według komunikatów FDA dotyczących bezpieczeństwa znalazły się dodatkowo informacje o :

- krwotokach u chorych stosujących warfarynę,
- toksycznego wpływu na zarodek oraz płód.

W dokumencie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków wydanym z 2012 roku dotyczącym m. in. stosowania erlotynibu znalazły się informacje o występowaniu przypadków: zapalenia trzustki, zapalenia naczyń oraz objawów erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej ogranicza:

- Nie ma badań, które bezpośrednio porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu względem alternatywnej technologii medycznej.
- Porównanie pośrednie, które zostało przeprowadzone na podstawie badań obejmujących populację rasy żółtej. Zgodnie z publikacją Saijo 2010 rasa żółta może uzyskiwać korzystniejsze efekty leczenia w porównaniu do rasy kaukaskiej. W związku z powyższym uzyskane wyniki badań prowadzonych na chorych rasy żółtej mogą nie przekładać się na wyniki uzyskane wśród chorych rasy kaukaskiej (populacji polskiej).
- Wspólna referencja w porównaniu pośrednim obejmowała różne schematy chemioterapii oparte na karboplatynie (w dwulekowym schemacie). Porównywalna skuteczność i bezpieczeństwo schematów platyny została określona na podstawie rekomendacji Grupy Ekspertów z 2014 roku. Nie ma bezpośrednich badań potwierdzających powyższe założenie.
- Populacja włączona do omawianych badań różni się od populacji docelowej pod względem podtypu histologicznego nowotworu. W badaniu OPTIMAL tylko 12% pacjentów z grupy ERL i 14% z grupy CHT miało NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, w badaniu EURTAC odsetek ten wyniósł kolejno 5% i 10%. W badaniu NEJ002 pacjenci z NDRP innym niż gruczolakorak stanowili 9,6% w grupie GEF oraz 3,5% w grupie CHT, natomiast zgodnie z publikacją Lim 2014 odsetek ten wynosił 3,3% w grupie ERL oraz 1,7% w grupie GEF. W związku z tym wyniki wymienionych badań w niewielkim stopniu odnoszą się do efektu w zdefiniowanej populacji docelowej. Z powodu braku oceny skuteczności prowadzonej w podgrupach ze względu na typ histologiczny, uzyskane wyniki warto traktować z ostrożnością.
- W badaniu EURTAC pacjenci kwalifikowani do badania mogli mieć wcześniej przeprowadzoną chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, o ile zakończyła się co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania
- Badania EURTAC, OPTIMAL i NEJ002 są badaniami niezaślepienymi
- Żadne z odnalezionych badań nie umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego uwzględniającego erlotynib vs gefitynib w punkcie końcowym czas przeżycia całkowitego (OS). Wszystkie odnalezione badania jako punkt końcowy miały określony czas przeżycia wolny od progresji choroby

- Badanie LIM 2014 uwzględniało chorych z przerzutami do mózgu. Dodatkowo należy pamiętać, że podgrupa chorych wcześniej nieleczonych była mała i zróżnicowana pomiędzy grupami erlotynibu i gefitynibu.
- Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie wielokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, wnioskodawca zaprezentował porównania dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Brak wyodrębnienia populacji ogranicza możliwość wnioskowania o skuteczności terapii w wybranej populacji.
- Dwa badania (Kim 2012 i Shao 2013) nie stanowiły dowodu na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w odniesieniu do alternatywnej technologii medycznej.
- Odsetek pacjentów z podtypem histologicznym zgodnym z założeniem wniosku był bardzo niski. W związku z tym wyniki wymienionych badań w niewielkim stopniu odnoszą się do zdefiniowanej populacji docelowej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii erlotynibem przeprowadzono dla stosowania w 2 wskazaniach: w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego

lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR; oraz leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii.

Jako technikę analityczną zastosowano analizę minimalizacji kosztów. Wnioskowany erlotynib porównywano z gefitynibem. W analizach przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent) w przypadku leków stosowanych w programach lekowych. Horyzont czasowy został przyjęty w zależności od wskazania: w I linii leczenia horyzont wynosi 50 miesięcy, zaś w dalszych liniach leczenia przyjęto horyzont równy 21 miesięcy. W analizie przyjęto dyskontowanie w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów. Jako koszty w analizach brano pod uwagę koszt porównywanych leków.

Przeprowadzono modelowanie w celu porównania opłacalności stosowania ERL vs. GEF w rozpatrywanym wskazaniu. W modelu przyjęto, że długość cyklu wynosi 1 miesiąc (30,44 dni). W obu ramionach 100% pacjentów otrzymuje dany lek, następnie z każdym cyklem, zgodnie z przyjętym przez wnioskodawcę prawdopodobieństwem dyskontynuacji, część chorych zaprzestaje leczenia.

Dawkowanie leków zostało przyjęte zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych i dawek stosowanych w badaniach przytoczonych w analizie klinicznej. Dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg/dobę, a gefitynibu - 250 (mg/dobę).

I linia leczenia

Koszt leczenia za pomocą erlotynibu w I roku w wariantcie nie uwzględniającym RSS wynosi [redacted] a z RSS [redacted]. Koszt inkrementalny w wariantcie bez RSS wyniesie [redacted] a z RSS [redacted].

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ERL w wariantcie bez RSS w 50-miesięcznym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) [redacted].

Dalsze linie leczenia

Koszt leczenia za pomocą erlotynibu w wariantcie nie uwzględniającym RSS wynosi [redacted] a z [redacted]. Koszt inkrementalny w wariantcie bez RSS wyniesie [redacted] a z RSS [redacted].

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ERL w wariantcie bez RSS w 21-miesięcznym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) [redacted].

Niepewność oszacowań w analizach wnioskodawcy wynika z:

- Modelowania kosztów w 50-miesięcznym horyzoncie czasowym. Przy braku różnic w efektach zdrowotnych, przy braku innych kosztów różniących niż koszt leku, porównanie miesięcznych kosztów terapii wskazuje na dodatkowe nieuzasadnione efektami zdrowotnymi – koszty terapii. Jakikolwiek modelowanie przy braku różnic w efektach zdrowotnych nie wnosi dodatkowych informacji, więc może być uznane za zbędne.
- Modelowanie efektów zdrowotnych przy braku podstawowych bezpośrednich porównań oraz danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie w populacji odpowiadającej w pełni wnioskowanej populacji nie wnosi do procesu wiarygodnych informacji (zatem modelowanie PFS, korzystanie z badania KIM 2012, EURTAC w przypadku CMA nie było konieczne).

- Od 1 listopada 2014 roku afatynib jest dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu”. Kryteria kwalifikacji do leczenia erlotynibem oraz afatynibem są bardzo zbliżone, w związku z czym komparatorem dla wnioskowanego leku mógłby być także afatynib.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

Przy kosztach oszacowanych w analizie ekonomicznej, wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto, przy której koszt erlotynibu zrównuje się z kosztami komparatora na 1 350,00 zł za opakowanie 25 mg, 5 400,00 zł za opakowanie 100 mg oraz 8 100,00 zł za opakowanie 150 mg (ceny wszystkich prezentacji zależą od tej samej wartości ceny za mg).

Urzędowa cena zbytu netto, przy której koszt interwencji zrównuje się z kosztem komparatora wynosi 1 458,00 zł za opakowanie 25 mg, 5 832,00 zł za opakowanie 100 mg oraz 8 748,00 zł za opakowanie 150 mg.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR (I i II linia leczenia) wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego.

W przeprowadzonej analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków: erlotynibu, gefitynibu i afatynibu.

I linia leczenia

Koszt refundacji produktu leczniczego Tarceva w scenariuszu nowym w wariantcie nie uwzględniającym RSS wyniesie w I, II, i III roku refundacji odpowiednio: [REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie uwzględniającym instrument podziału ryzyka powyższe koszty wyniosą [REDACTED] w I roku, [REDACTED] w II roku oraz [REDACTED] w III roku refundacji.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva we wnioskowanym wskazaniu w I linii leczenia, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji [REDACTED]

[REDACTED]. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji [REDACTED]

II linia leczenia

Koszt refundacji produktu leczniczego Tarceva w scenariuszu nowym w wariantcie nie uwzględniającym RSS wyniesie w I, II, i III roku refundacji odpowiednio: [REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie uwzględniającym instrument podziału ryzyka powyższe koszty wyniosą [REDACTED] w I roku, [REDACTED] w II roku oraz [REDACTED] w III roku refundacji.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva we wnioskowanym wskazaniu w II linii leczenia, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji nie zmienią się, a [REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie uwzględniającym RSS roczne wydatki NFZ, w I roku [REDACTED]

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przyjęte założenia:

- Populacja została oszacowana przez wnioskodawcę w oparciu o dane epidemiologiczne i sprzedażowe (uwzględniające udziały w rynku pozostałych technologii, stosowanych w leczeniu omawianego wskazania) i jest równa w: I linii leczenia 13 os. w 2015 r., 16 os. w 2016 r. oraz 19 os. w 2017 r. oraz w II linii leczenia 3 os. w 2015 r., 4 os. w 2016 r. oraz 6 os. w 2017 r. Jednakże, liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku, w rzeczywistości obejmować będzie pacjentów, którzy będą stosować erlotynib (lek Tarceva) zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, a dodatkowo pacjentów, którzy stosują (i będą stosować) erlotynib w I i II linii leczenia „gruczolaka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego” jak wskazuje zapis obecnego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze, iż dotyczą one jedynie subpopulacji, o którą rozszerzany jest program lekowy, nie zaś całej populacji objętej tym programem.
- Udział afatynibu w rynku oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Przejęcie udziałów AFA od GEF w I roku refundacji wyznaczono jako średnią ze wskazanych przez ekspertów wartości, zaś przy II roku refundacji wnioskodawca wskazał, że przejęcie rynku przez afatynib

wystąpi na poziomie 30%, gdyż „afatynib w przypadku refundacji będzie trzecim lekiem na rynku o porównywalnej skuteczności, w związku z tym w II roku refundacji jego udział najprawdopodobniej nie będzie większy. W scenariuszu uwzględniającym pozytywną opinię refundacyjną w rozpatrywanych wskazaniach udziały w rynku erlotynibu i gefitynibu oszacowano na podstawie sumy zrefundowanych DDD w kolejnych latach. Dla okresu listopad 2014 - grudzień 2015 wnioskodawca wskazał 33,42% udział erlotynibu w rynku, będący równowartością udziałów erlotynibu dla okresu wprowadzenia go w I linii leczenia NDRP w programie lekowym (marzec 2013 r.). Dla tego samego okresu, tj. 2015 r. wnioskodawca wskazuje 44,36% udział w rynku gefitynibu. Przedstawione proporcje mogą budzić wątpliwości, uwzględniając fakt, że dotychczas suma zrefundowanych DDD erlotynibu była zawsze większa niż gefitynibu. Na powyższe wpływa również fakt wnioskowanych warunków cenowych erlotynibu i ich względnego poziomu w stosunku do gefitynibu. Można sądzić, że przejmowanie rynku przez erlotynib będzie bardziej dynamiczne niż zakłada wnioskodawca.

- populacja docelowa dla wnioskowanej technologii zdefiniowana została m.in. na podstawie wielkości odsetka pacjentów, u których wykonywane są testy na obecności mutacji EGFR, którą wariancie podstawowym oszacowano na poziomie 47,05% (wielkość niezmienna w całym analizowanym okresie). Dane na podstawie, których szacowano powyższe wartości wskazują na znaczny wzrost ilości wykonywanych testów EGFR w kolejnych latach. W obliczeniach analizy podstawowej należało by rozpatrzyć także wartości zgodnych z trendem rosnącym. Wariant rosnącej liczby wykonywanych testów EGFR w kolejnych latach został uwzględniony w analizie wrażliwości.
- Przyjęto, że udziały w rynku będą rozkładać się na 3 leki (afatynib, gefitynib, erlotynib) dla I linii leczenia oraz na 2 leki (gefitynib, erlotynib) dla II linii leczenia. Dla gefitynibu przyjęto koszt w wysokości 1,22 zł za mg leku. Analiza najnowszych komunikatów DGL wskazuje, iż koszt za mg gefitynibu od sierpnia 2014 r. wahał się pomiędzy 1,19 a 1,20 zł za mg. Dla afatynibu przyjęto koszt w wysokości średniej z kosztów za mg z dostępnych na wykazie leków refundowanych prezentacji leku (dawki 20, 30, 40 mg). Należy zauważyć, iż zgodnie z ChPL dla leku Giotriff (afatynib) „zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę”. Wprawdzie istnieje możliwość modyfikacji dawki afatynibu (zarówno zwiększenia jak i zmniejszenia) to wyniki badań wskazują, iż znaczna część pacjentów pozostaje na dawce 40 mg. Koszty dziennej terapii, oszacowane na podstawie ceny afatynibu wskazanej na wykazie leków refundowanych, są wyższe od analogicznych kosztów dla erlotynibu oraz gefitynibu. Biorąc pod uwagę zapisy rekomendacji Prezesa Agencji prawdopodobne jest, iż dla afatynibu istnieje instrument dzielenia ryzyka pozwalający płatnikowi na obniżenie kosztów terapii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka obniża koszty terapii o kilka punktów procentowych. Wobec wątpliwości dotyczących efektu zdrowotnego oraz z uwagi na prognozowany wzrost populacji instrument dzielenia ryzyka powinien zapewniać taki koszt terapii, który pozwoli na leczenie wszystkich pacjentów w ramach tego samego budżetu.

Jednocześnie wskazać należy na konieczność zabezpieczenia środków na diagnostykę w ramach programu, która będzie odpowiadać liczbie wszystkich chorych kwalifikujących się do programu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przypadku wprowadzenia programu lekowego (PL) dołączonego do rozpatrywanego wniosku rozszerzy się populacja chorych, u których stosowano by rozpatrywaną terapię. Zmiana obowiązującego Programu Lekowego polega na rozszerzeniu kryteriów kwalifikacji do programu, zarówno dla I, jak II linii leczenia erlotynibem. Aktualnie do terapii erlotynibem kwalifikowani są chorzy „z rozpoznaniem gruczolaka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego” oraz potwierdzoną mutacją genu EGFR. W aktualnym programie wymieniony jest także gefitynib który może być stosowany u pacjentów z „rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS)” oraz potwierdzoną mutacją aktywującą w genie EGFR.

Pozytywna decyzja dla przedstawionego programu oznacza, że kryteria kwalifikacji do PL dla I i II linii leczenia zostaną ujednoczone dla erlotynibu i gefitynibu. Pozostałe elementy programu lekowego pozostają niezmiennie.

Eksperti wskazują że, „wprowadzenie zmiany zapisu dla erlotynibu (ujednoczenie zapisów dla wszystkich inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR) nie wpłynie w żaden sposób na wielkość ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem NDRP otrzymujących leki anty-EGFR”. Dodatkowo ekspert proponuje „rozszerzenie programu na chorych w stopniu sprawności 2”.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „wprowadzeniu do Ustawy refundacyjnej obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku, przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej. Każda kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,1% w stosunku do ceny obowiązującej w poprzedniej decyzji refundacyjnej”.

Rozwiązanie zaproponowane przez wnioskodawcę nie spełnia kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Kryteria te wskazują, iż analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują objęcia refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do zastosowania erlotynibu: European Society for Medical Oncology ESMO 2014, National Comprehensive Cancer Network NCCN 2015, National Cancer Institute NCI 2014, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013. Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w ramach I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynib, gefitynib czy afatynib. W II linii leczenia zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u pacjentów z mutacją w genie EGFR.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania erlotynibu w I linii leczenia (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2013, National Institute for Health and Care Excellence NICE 2012, Haute Autorité de santé HAS 2012, Scottish Medicines Consortium SMC 2011). Rekomendacja PBAC 2013 jest pozytywna dla finansowania leku Tarceva w monoterapii w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR, z podtypem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu.

HAS wydał w 2012 roku rekomendację pozytywną dla stosowania leku Tarceva w I linii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR.

Rekomendacje NICE 2012 i SMC 2011 rekomendują finansowanie w terapii pierwszego rzutu w leczeniu osób z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) pod warunkiem, pozytywnego wyniku testu na obecność mutacji genu EGFR. Należy jednak podkreślić że dokumencie wydanym przez NICE 2012 znajduje się zastrzeżenie dla pozytywnej rekomendacji leku dotyczące zagwarantowania przez producenta ustalonej, obniżonej ceny leku.

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących zastosowania erlotynibu w II linii leczenia (National Institute for Health and Care Excellence NICE 2012, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2007, Scottish Medicines Consortium SMC 2006, Haute Autorité de santé HAS 2006, Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health CADTH 2005).

Rekomendacja NICE 2012 jest pozytywna dla stosowania erlotynibu w II linii leczenia jako alternatywy dla docetakselu w leczeniu II linii miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, dodatkowo ERL nie jest rekomendowany w II linii u chorych, którzy nie mogą być leczeni docetakselem oraz w III linii leczenia po wcześniejszym leczeniu docetakselem. Finansowanie ERL jest rekomendowane w przypadku porównywalności kosztów leczenia docetakselem.

Rekomendacje CADTH 2005 rekomenduje finansowanie erlotynibu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, po niepowodzeniu leczenia z uprzednim zastosowaniem przynajmniej jednego schematu chemioterapii, z potwierdzonym/nieznanyim statusem ekspresji genu EGFR.

HAS 2006 zaopiniował pozytywnie produkt leczniczy Tarceva w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u chorych po niepowodzeniu leczenia z uprzednim zastosowaniem przynajmniej jednego schematu chemioterapii (brak korzyści z terapii u pacjentów bez mutacji genu EGFR).

PBAC 2007 PBAC zarekomendował finansowanie erlotynibu w leczeniu NDRP (dot. II lub III linii u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca) ze względów klinicznych, jednak zalecił przeprowadzenie negocjacji cenowych, by obniżyć koszty leczenia.

SMC 2006 rekomenduje stosowanie erlotynibu w ograniczonym zakresie u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), po niepowodzeniu leczenia z uprzednim zastosowaniem przynajmniej jednego schematu chemioterapii (brak korzyści z terapii u pacjentów bez mutacji genu EGFR). Stosowanie ERL jest ograniczone do pacjentów, którzy mogą stosować docetaksel w monoterapii.

Zagraniczne instytucje (PBAC, NICE, HAS, CADTH i SMC) oceniające zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva, wydały pozytywne rekomendacje wobec stosowania erlotynibu. Poniższe rekomendacje dotyczą szerszego, niż wnioskowane wskazanie, tj. I i II linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją EGFR. Należy jednak zwrócić uwagę że część organizacji zwraca uwagę na potrzebę obniżenia ceny dla leku Tarceva.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.04.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.377.2015.3.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Tarceva, erlotynib, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261; Tarceva, erlotynib, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278; Tarceva, erlotynib, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285 w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 93/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Tarceva (erlotynib), EAN: 5909990334261, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 94/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Tarceva (erlotynib), EAN: 5909990334278, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 95/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Tarceva (erlotynib), EAN: 5909990334285, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Tarceva (erlotynib), EAN: 5909990334261, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Tarceva (erlotynib), EAN: 5909990334278, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Tarceva (erlotynib), EAN: 5909990334285, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
4. Raport nr AOTMiT-OT-4351-18/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Tarceva (erlotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Analiza weryfikacyjna.