



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r.

w sprawie oceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia.

Uzasadnienie

Lek Iressa (gefitynib) należy do leków, których mechanizm działania opiera się na blokowaniu kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Środek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc z nadekspresją EGFR.

Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące. W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne środki w tym docetaksel. Z drugiej jednak strony podstawowe badanie (Kim 2008) nie wykazało różnic w całkowitym przeżyciu między docetaksem a gefitynibem u pacjentów w II linii leczenia, co więcej nie wykazano różnic w subpopulacjach różniących się ekspresją EGFR. Ponadto w badaniu Douillard 2010 w subpopulacji chorych z dużą liczbą kopii genu EGFR, ekspresją białka EGFR lub bez mutacji w EGFR dla żadnej z subpopulacji badanych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pod względem całkowitego przeżycia pomiędzy grupą przyjmującą gefitynib a grupą otrzymującą docetaksel. Badanie oceniające inny inhibitor EGFR erlotynib z gefitynibem nie miało charakteru badania porównawczego i dlatego nie może stanowić dowodu na identyczną skuteczność obu leków (Kim 2012).

Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność gefitynibu i docetakselu należy zwrócić także uwagę, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone.

Negatywna rekomendacja kliniczna Prescrire 2010 i 2009 podkreśla brak wystarczających danych udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP, także w podgrupie chorych z mutacją genu EGFR. NICE nie zajęła stanowiska odnośnie



do stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynib): 250mg, tabletki, 30 tabl., kod EAN: 5909990717231; we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia). Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ustawy o refundacji) lek, dostępny w programie lekowym, bezpłatnie.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, wydzielonych pod wspólną nazwą w celu odróżnienia od tzw. drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 80% wszystkich przypadków raka płuca. NDRP charakteryzują się dużą różnorodnością utkania histologicznego i w około 50% przypadków wykazują utkanie mieszane. Ponadto wykazano, że w NDRP może dojść do zmian w metabolizmie genu EGFR (silnej ekspresji białka EGFR oraz amplifikacji lub mutacji somatycznych w domenie tyrozynowej (TK)). W Polsce populacja chorych na raka płuca, zgodnie z danymi przedstawionymi w KRN w 2010 roku, obejmowała 14 794 mężczyzn oraz 6 038 kobiet. Natomiast według danych podanych przez eksperta klinicznego, z powodu zaawansowanego gruczolakoraka lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionego utkania oraz ze stwierdzoną mutacją genu EGFR, leczonych jest ok. 250 chorych rocznie, przy czym populacja docelowa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym, będzie liczyć ok. 100 chorych. Leczenie III stopnia choroby ma na celu wstrzymanie progresji choroby natomiast leczenie stopnia IV NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. Wykazano, iż 5-letnie przeżycie chorych na raka płuca wynosi 10-14%, a przyczyną tak złego rokowania jest późne rozpoznanie choroby (w zaawansowanych stopniach: III, IV).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Gefitynib (GEF) jest wybiórczym, małowadnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor , EGFR), który odpowiada za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych oraz nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów. Dlatego też gefitynib jest skuteczny u chorych na nowotwór z obecną mutacją aktywującą domeny kinazy tyrozynowej EGFR.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP jako leki stosowane w II linii terapii NDRP w stopniu III i IV wymieniają: **docetaksel** (wszystkie wytyczne), **pemetreksed**, **erlotynib** i gefitynib (leki oznaczone pogrubioną czcionką są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce – na podstawie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”). Leki te (oprócz gefitynibu) zgodnie z opinią eksperta klinicznego są obecnie stosowane w Polsce w II linii leczenia NDRP zaawansowanego miejscowo bądź uogólnionego.

Ponadto w opinii eksperta erlotynib i gefitynib charakteryzują się lepszą skutecznością i profilem bezpieczeństwa względem leków cytotoksycznych (pemetreksed i docetaksel). Dlatego też, zgodnie ze zdaniem eksperta, pemetreksed i docetaksel nie powinny być stosowane u chorych z obecnością mutacji w genie EGFR.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Iressa (gefitynib, GEF) w porównaniu do docetakselu (DOC), erlotynibu (ERL) oraz pemetreksedu (PEM), 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).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Iressa (gefitynib) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP (głównie w stopniu IV), spośród których 4 rekomendacje są pozytywne. Nie wskazują one jednak konkretnych dowodów naukowych uzasadniających podawanie gefitynibu zamiast innych technologii lekowych, powszechnie stosowanych jako II linia leczenia (głównie docetakselu). Również negatywna rekomendacja kliniczna Prescrire 2010 i 2009 podkreśla brak wystarczających dowodów, udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP. W odnalezionych badaniach nie wykazano bowiem zwiększenia całkowitego przeżycia u chorych we wnioskowanej populacji względem chorych stosujących docetaksel. Zasygnalizowano również brak wiarygodnych wyników, świadczących o lepszej skuteczności gefitynibu w podgrupie chorych z mutacją genu EGFR. Ponadto rekomendacja wydana przez NICE nie zawiera stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze

względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP. Spośród nich, 2 rekomendacje są pozytywne (francuska HAS z 2009 roku oraz australijska PBAC z 2004 roku) a 3 rekomendacje są negatywne (kanadyjska Ontario z 2013 roku oraz CADTH z 2004 roku, a także szkocka SMC z 2010 roku). Rekomendacja NICE z 2009 roku nie podaje stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Uwagi do programu lekowego

[Redacted content]

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-11/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia), sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.).