



Rekomendacja nr 46/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 27 czerwca 2011 r.

**w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi
w skojarzeniu z napromienianiem”*, jako świadczenia
gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego**

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem”, jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego, **pod warunkiem** istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia w programie zdrowotnym modyfikacji w zakresie przeciwwskazań do stosowania pochodnych cisplatyny.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze Stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem”, jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego.

Równocześnie Prezes wskazuje na potrzebę istotnego obniżenia ceny produktu oraz złagodzenia kryteriów ograniczających dostęp do programu dla pacjentów nie posiadających przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Jednym z warunków włączenia pacjenta do programu leczenia z wykorzystaniem cetuksymabu jest bowiem stwierdzenie medycznych przeciwwskazań do terapii pochodnymi platyny, tymczasem cetuksymab jest zarejestrowany do stosowania m. in. właśnie w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na platynie.

Oszacowane koszty dla płatnika publicznego terapii łączonej cetuksymabu z radioterapią w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny, ograniczonej do około 88-210 osób rocznie, wydają się zbyt duże z uwagi na umiarkowane korzyści terapeutyczne, udokumentowane tylko jednym badaniem.

Problem zdrowotny

Według informacji z Polskiej Unii Onkologii 2009, w Polsce nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 4,5% wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych, w tym 7,2% wśród mężczyzn i 1,8% wśród kobiet. W 2006 r. w Polsce stwierdzono 5 732 nowe zachorowania i 3 857

*Tytuł rekomendacji zgodny ze zleceniem MZ z dnia 27 października 2010 (znak pisma: MZ-PL-E-460-8365-339/GB/10)



zgonów z powodu tych nowotworów. Raki narządów głowy i szyi najczęściej występują u osób po 45. roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, charakteryzujący się występowaniem dwóch szczytów zachorowalności: pomiędzy 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.²

Wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 r. liczba zachorowań na nowotwory złośliwe głowy i szyi wyniosła 4 732 wśród mężczyzn i 1 314 wśród kobiet, a liczba zgonów: 3 160 u mężczyzn i 777 – u kobiet.²

Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym. Inne czynniki rakotwórcze o udowodnionym znaczeniu to: nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne).

W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy, np. wirus Epsteina-Barra – w raku nosowej części gardła lub HPV (*human papilloma virus*) w brodawczakowatej postaci raka płaskonabłonkowego.²

Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi jest czynnikiem, szacowanego nawet na 12–35%, ryzyka wystąpienia drugiego, niezależnego nowotworu (najczęściej w drogach oddechowych, np. krtani, płucu lub górnym odcinku przewodu pokarmowego, np. jamy ustnej, gardła, przełyku). Podstawową przyczyną tego zjawiska jest ekspozycja na wspólne czynniki kancerogenne, przede wszystkim na dym tytoniowy.²

Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne. Najczęstsze z nich to mutacje genów supresorowych (np. genu *TP53*), sekwencje mikrosatelitarne (mutacje genów *missmatch repair* odpowiedzialnych za naprawę DNA), nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz amplifikacja niektórych onkogenów, jak np. BCL-1 czy INT-2.²

Zdecydowaną większość nowotworów rozwijających się w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych stanowią raki płaskonabłonkowe, wywodzące się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego (tzw. raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi).²

Stopień zróżnicowania raka wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki niskozróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym (w zakresie ustnej części gardła, szczególnie w okolicy migdałków i łuków podniebiennych, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła, w nosowej części gardła i jamie nosa (raki niskozróżnicowane nierogowaciejące oraz niezróżnicowane)), wcześniejszym tworzeniem przerzutów do węzłów chłonnych i częstszymi przerzutami odległymi (do 40%). Charakterystyczną cechą raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka promieniowrażliwość i chemiowrażliwość.²

Raki wysoko- i średniozróżnicowane zwykle mają przebieg względnie wolny, szerzą się głównie miejscowo (np. w obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła) i tworzą przerzuty najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych (rzadko: 10–20% wszystkich przypadków).²

W regionie głowy i szyi występują także raki gruczołowe wywodzące się z nabłonka gruczołowego ślinianek. Są one najczęstszymi nowotworami dużych i małych gruczołów ślinowych. Sporadycznie w regionie głowy i szyi występują raki drobnokomórkowe pochodzenia neuroendokrynnego, a także raki skóry typu Merckela.²

Badanie przedmiotowe ogólne i laryngologiczne (w tym także wzniernikowanie bezpośrednie) ma na celu wiarygodne ustalenie stopnia zaawansowania choroby. Diagnostyka obrazowa (najczęściej za pomocą komputerowej tomografii) jest niezbędna w przypadku guzów głębiej położonych i trudno dostępnych w bezpośrednim badaniu oraz nowotworów o zaawansowaniu T3- 4. Konieczne jest także wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego nowotworu dróg oddechowych (zwykle radiogramów klatki piersiowej w dwóch projekcjach i USG jamy brzusznej).²

Skojarzone stosowanie radioterapii i cetuksymabu u chorych na miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi może wydłużyć czas przeżycia oraz poprawić jakość życia pacjenta.²

W zgodnej opinii ekspertów klinicznych² „z uwagi na inny profil toksyczności leczenia ukierunkowanego molekularnie z radioterapią, od występującego po standardowo stosowanej chemioradioterapii, możliwe jest zastosowanie wnioskowanej technologii u chorych z obciążeniami internistycznymi, które wykluczają ich z leczenia standardowego. Chorzy Ci otrzymują wyłącznie radioterapię, która jest leczeniem mniej skutecznym niż leczenie standardowe. Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie w skojarzeniu z radioterapią pozwala uzyskać o 12% wyższe odsetki trwałych wyleczeń w porównaniu z uzyskiwanymi po zastosowaniu wyłącznej radioterapii.²

Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, u której może być zastosowany cetuksymab z radioterapią, oszacowana wg ekspertów klinicznych kształtuje się na poziomie ok. 150 osób.²

Szacowana przez podmiot odpowiedzialny liczba pacjentów kwalifikowanych rocznie do terapii cetuksymabem z radioterapią w latach 2011-2015 dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wynosi od 135 do 156 pacjentów a dla scenariusza maksymalnego od 181 do 210 pacjentów.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, 2010) uważa, że cetuksymab kojarzony z radioterapią stanowi alternatywę terapeutyczną w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na nowo rozpoznany, zaawansowany loko-regionalnie płaskonabłonkowy rak głowy i szyi.²

Polska Unia Onkologii (PUO, 2009) wskazuje, że u chorych z zaawansowanym rakiem ustnej części gardła, krtani i krtaniowej części gardła z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii można rozważyć wyłączną radioterapię z wykorzystaniem hiperfrakcjonowania dawki lub radioterapię skojarzoną z cetuksymabem.²

Wybór metody leczenia jest ściśle uzależniony od czynników związanych z guzem: lokalizacji i stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorego (wiek, stopień sprawności, choroby towarzyszące) oraz czynników pozamedycznych (organizacyjnych, doświadczenia ośrodka, oczekiwań i preferencji pacjenta).²

Rutynowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia (tradycyjna – doszczętna resekcja, w tym zmodyfikowana, specjalne: chirurgia endoskopowa z wykorzystaniem lasera, elektrochirurgia, kriochirurgia) i radioterapia. Często łączy się obie te metody, przy czym w sekwencji z reguły stosuje się zabieg operacyjny, a następnie radioterapię. Są one skuteczne we wczesnych – I i II (tzn. T1–2, N0) – stopniach klinicznego zaawansowania nowotworu (odsetek trwałych wyleczeń waha się w granicach 60–90%). W nowotworach bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głosi, wyniki niniejszego leczenia są znacznie gorsze (odsetek niepowodzeń miejscowych przekracza 60%, a ze wzrostem miejscowo-regionalnego zaawansowania nowotworu wzrasta ryzyko przerzutów odległych). Stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub radioterapię śródtkankową (brachyterapię).²

Radioterapia wiązkami zewnętrznymi może być: standardowa (jedną lub większą liczbę wiązek promieniowania o regularnym przekroju w kształcie prostych figur geometrycznych stosuje się, gdy w bliskim sąsiedztwie nie ma zdrowych narządów), konformalna (dostosowawcza; oparta na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia, co umożliwia bezpieczne podanie wysokiej, jednorodnej dawki w objętości napromienianej, z maksymalną ochroną tkanek prawidłowych) i z modulacją intensywności dawki.²

Brachyterapia polega na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obręb lub sąsiedztwo guza. Może stanowić alternatywę leczenia chirurgicznego we wczesnych rakach wargi dolnej czy jamy ustnej, a w bardziej zaawansowanych stadiach nowotworów jest wykorzystywana jako uzupełnienie napromieniania wiązkami zewnętrznymi.²

Chemioradioterapia jest postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworu (ok. 70% nowych rozpoznań), w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Jest to również rekomendowana metoda leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Ponadto stosuje się ją rutynowo, jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych (liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi, przekraczanie przez naciek torebki węzła chłonnego, naciekanie mięśni głębokich). Rutynowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatyny.²

Ostatnio kojarzy się także tradycyjne metody z leczeniem ukierunkowanym molekularnie, np. cetuksymabem.²

Inną potencjalnie skuteczną metodą leczenia chorych na zaawansowane raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi jest zastosowanie indukcyjnej chemioterapii (złożonej z docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu), poprzedzającej radioterapię lub jednoczesną chemioradioterapię.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Wiąże się on z EGFR z powinowactwem od około 5-10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia jego ekspresji.³

Produkt białkowy protoonkogenu KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue*) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja KRAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.³

W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią zaleca się rozpoczęcie leczenia cetuksymabem jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuowanie jego podawania do zakończenia okresu radioterapii. Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. Cetuksymab musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta.³

Leczenie cetuksymabem wymaga zakończenia w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z podaniem wlewu dożylnego. Musi być przerwane jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja skórna (\geq stopień 3. wg CTC) i należy je przerwać w przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc.³

Cetuksymab jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z:

- rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego:
 - w skojarzeniu z chemioterapią,
 - w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatiną i irynotekaniem, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.
- rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:
 - w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.³

Zlecenia Ministra Zdrowia obejmuje leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z napromienianiem, jako świadczenia gwarantowanego przeznaczonego do realizacji w programie zdrowotnym.²

Obecny stan finansowania cetuksymabu ze środków publicznych w Polsce dotyczy finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w następujących wskazaniach:

- nowotwór złośliwy jelita grubego wg ICD-10: C18.X, C18.0-9,

- nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego wg ICD-10: C19.X,
- nowotwór złośliwy odbytu wg ICD-10: C20.X,
- nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu wg ICD-10: C21.X, C21.0-2, C21.8.²

Ponadto produkt leczniczy cetuksymab jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.²

Dane NFZ dotyczące wydanych zgód, pacjentów i kosztów ponoszonych przez NFZ w ramach procedury – chemioterapia niestandardowa – przeznaczonych na finansowanie produktu leczniczego cetuksymab w nowotworach głowy i szyi w latach 2009-2010 wskazują, że koszty leku wynosiły odpowiednio ■■■■ oraz ■■■■ zł.²

Efektywność kliniczna

Celem analizy była ocena klinicznej skuteczności cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Analizę oparto na jednym badaniu RCT (3 publikacje Bonner 2006, Curran 2007, Bonner 2010) ze stosunkowo małą liczną grupą badaną oraz przeważającym w populacji rakiem części ustnej gardła. Brak zaślepienia badania może w istotny sposób wpływać na wyniki związane z raportowaniem przez pacjentów, np. działania niepożądane, ocena jakości życia.²

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w porównaniu z samą radioterapią w odniesieniu do następujących punktów końcowych: czasu kontroli loko-regionalnej (14,9 m-ca vs 24,4 m-ca na korzyść cetuksymabu z radioterapią (ERT)), czasu przeżycia (29,3 vs 49 m-cy na korzyść ERT), czasu przeżycia bez progresji (12,4 vs 17,1 m-ca na korzyść cetuksymabu z radioterapią), kontroli loko-regionalnej po 3 latach, przeżycia ogólnego po 3 latach (wg Bonner 2006 na granicy istotności statystycznej), przeżycia bez progresji po 3 latach, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz po 3 latach obserwacji: wysypki trądzikowej, reakcji na wstrzyknięcie leku, anemii (we wszystkich stopniach nasilenia oraz w 3-5 stopniu nasilenia wg CTC), utraty masy ciała, nudności, gorączki, bólu głowy, świądu, dreszczy (we wszystkich stopniach nasilenia) i po 5 latach obserwacji: wysypki trądzikowej (we wszystkich stopniach nasilenia, jak i 3-4 stopniu nasilenia wg COSTAR), reakcji skórnych (w 3-4 stopniu nasilenia) oraz reakcji na wstrzyknięcie (we wszystkich stopniach nasilenia).²

Nie wykazano znamienych różnic między analizowanymi grupami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: kontroli loko-regionalnej po 1. roku i po 2. latach, przeżycia ogólnego po 2. latach oraz po 5. latach (należy mieć na uwadze, że w publikacji Bonner 2010 podano, że HR 5 lat=0,73 [95% CI: 0,56; 0,95], p=0,018), przeżycie bez progresji po 2. latach oraz skumulowanej liczby stwierdzonych przerzutów odległych po 1. roku i 2. latach oraz nowotworów wtórnych po 2. latach obserwacji.²

Dla wyników leczenia podgrup pacjentów (podzielonych wg kryteriów zaawansowania zmian nowotworu, ogniska pierwotnego i rodzaju zastosowanej radioterapii) również nie wykazano istotności statystycznej.²

Ogólnie analiza jakości życia nie wykazała negatywnego skutku podawania cetuksymabu.²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego głównymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania cetuksymabu są reakcje skórne (>80% pacjentów), hipomagnezemia (>10% pacjentów) i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego (>10% pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami, u > 1% pacjentów z ciężkimi objawami). Ponadto po podaniu cetuksymabu z radioterapią odnotowywano przypadki zapalenia błon śluzowych jamy ustnej, popromiennego zapalenia skóry, reakcji alergicznych na cetuksymab, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia.³

Informacje uzyskane z raportu, oparte na tym samym badaniu RCT co wyniki analizy klinicznej, wskazały, że po 3-letniej obserwacji działaniami niepożądanymi występującymi istotnie częściej

w grupie cetuksymabu z radioterapią niż w grupie z samą radioterapią były: wysypka skórna o charakterze trądziku, działania niepożądane związane z wstrzyknięciem leku oraz anemia zarówno we wszystkich stopniach nasilenia, jak i 3-5 stopniu nasilenia wg CTC, a także utrata masy ciała, nudności, gorączka, ból głowy, świąd oraz dreszcze we wszystkich stopniach nasilenia.²

Pozostałe ww. działania niepożądane, w tym także poważne działania charakterystyczne dla radioterapii (dotyczące najczęściej: przetyku, gruczołów ślinowych, krtani, błon śluzowych, tkanki podskórnej, kości oraz skóry) występowały z podobną częstością w obu grupach leczenia.²

Po 5-letniej obserwacji działaniami niepożądanymi występującymi znamienne częściej w grupie cetuksymabu z radioterapią niż w grupie z samą radioterapią były: wysypka trądzikowa zarówno we wszystkich stopniach nasilenia, jak i 3-4 stopniu nasilenia wg COSTAR, reakcje skórne w 3-4 stopniu nasilenia oraz reakcje na wstrzyknięcie we wszystkich stopniach nasilenia. W pozostałych ww. działaniach niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia, 3-4 stopień nasilenia oraz oddzielnie 4 stopień nasilenia) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.²

Informacje związane ze stosowaniem cetuksymabu z radioterapią uzyskane w wyniku wyszukiwania własnego analityków Agencji:

W prospektywnym jednośrodkowym badaniu Pryor 2009, obejmującym 13 pacjentów z miejscowym RPGS (III/IVa,b stopień zaawansowania) leczonych cetuksymabem z radioterapią zanotowano: u 10 pacjentów reakcje skórne ≥ 3 stopnia (do czasu zakończenia leczenia), u 2 – reakcje 4 stopnia (głębokie owrzodzenia i spontaniczne krwawienia wg CTC), u 11 – wysypkę trądzikową (w tym u 6 – stopnia 3), u 12 – ostre reakcje skórne (bez blizn), u 10 – zapalenie błony śluzowej stopnia 3, a u 3 – stopnia 2, 4 – potrzebowało karmienia wewnętrznego z powodu zapalenia błony śluzowej i dysfagii (w tym 3 wymagało tego typu karmienia przed rozpoczęciem leczenia).²

W retrospektywnym jednośrodkowym badaniu Walsh 2011 obejmującym 34 pacjentów z miejscowym RPGS (III/IVa stopień zaawansowania) leczonych cetuksymabem z radioterapią zanotowano: u 25 pacjentów zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, a u 21 – popromienne zapalenie skóry ≥ 3 stopnia.²

W retrospektywnym badaniu Dequanter 2010, obejmującym 20 pacjentów z miejscowym RPGS (III/IV stopień zaawansowania) leczonych cetuksymabem z radioterapią zaobserwowano, że w 11 przypadkach wystąpiły działania niepożądane związane ze skórą 2-4 stopnia. U 95% pacjentów wysypka związana z cetuksymabem pojawiła się w 35 dniu od rozpoczęcia leczenia. W okresie obserwacji 17 pacjentów zmarło.²

W retrospektywnym jednośrodkowym badaniu Jensen 2010, obejmującym 73 pacjentów (51 pacjentów otrzymywało ETR jako leczenie pierwotne, w tym pacjenci z miejscowym nawrotem bez wcześniejszego leczenia radioterapią i 22 – z nawrotem choroby po radioterapii) w III/IV stadium zaawansowania lub nawracającym RPGS, którzy otrzymywali radioterapię z cetuksymabem zanotowano: u 3 pacjentów reakcje alergiczne 3 stopnia na cetuksymab w czasie 1. ekspozycji (leczenie cetuksymabem przerwano), u 6 – wysypkę trądzikową 3 stopnia (u 3 osób przerwano leczenie cetuksymabem), u 5 – pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (leczenie cetuksymabem przerwano). Nie zaobserwowano zmian skórnych 4 lub 5 stopnia. 3 pacjentów zmarło z powodu krwawień nowotworowych wskutek progresji choroby.²

Efektywność kosztowa

Celem analizy było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w porównaniu do samej radioterapii u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem szyi i głowy, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.²

Analizę przeprowadzono z poziomu indywidualnego pacjenta, co pozwala oszacować koszty oraz skutki kliniczne dla każdego z pacjentów uczestniczących w RCT Bonner 2006/ Bonner 2010 z perspektywy płatnika publicznego. Założono finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego cetuksymab (wycena punktowa zaczerpnięta z Katalogu substancji czynnych stosowanych

w chemioterapii). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.²

Wykazano, że skojarzenie cetuksymabu z radioterapią jest opcją kosztowo efektywną oraz kosztowo użyteczną. Koszt uzyskania 1 roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR) wyniósł 38,5 tys. PLN w dożywotnim horyzoncie czasowym. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICER) oszacowano na ponad 45 tys. PLN, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez progresji choroby to około 31,7 tys. PLN.²

Analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki analizy ma koszt terapii cetuksymabem.²

Należy mieć na uwadze, iż nie uwzględniono możliwości podania cetuksymabu w warunkach ambulatoryjnych.²

Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania cetuksymabu w terapii lokalnie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka szyi i głowy w populacji, który ma przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, w horyzoncie kolejnych 5 lat od wprowadzenia refundacji.²

Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny roczne całkowite koszty leczenia oszacowane dla założeń:

- scenariusza przedstawiającego obecną sytuację wyniosły w kolejnych latach []
- scenariusza najbardziej prawdopodobnego wyniosły w kolejnych latach od [] w 2011 r. do [] w 2015 r.,
- scenariusza minimalnego wyniosły w kolejnych latach od [] w 2011 r. do [] w 2015 r.,
- scenariusza maksymalnego wyniosły w kolejnych latach od [] w 2011 r. do [] w 2015 r.²

Scenariusz zdaniem autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego najbardziej prawdopodobny wiąże się z dodatkowymi wydatkami z budżetu NFZ szacowanymi w przedziale od 2,49 mln PLN w 2011 r. do 3,61 mln PLN w 2015 r. Scenariusz minimalny nie wiąże się z dodatkowymi wydatkami w 2011 roku, ale w kolejnych latach dodatkowe wydatki wyniosą od 0,32 mln PLN w 2012 r. do 0,80 mln PLN w 2015 r. Scenariusz maksymalny wiąże się z dodatkowymi wydatkami z budżetu NFZ szacowanymi w przedziale od 4,93 mln PLN w 2011 roku do 6,47 mln PLN w 2015 roku.²

Biorąc pod uwagę fakt, iż liczba pacjentów była jedynym elementem różnicującym poszczególne scenariusze należy zaznaczyć, że scenariusz maksymalny jest najbliższy oszacowaniom ekspertów. Jego wynik zatem może być bliższy prawdziwym oszacowaniom.²

Należy mieć na uwadze, iż uwzględnione efekty zdrowotne z badań RCT (Bonner 2006, Curran 2007, Bonner 2010) odnoszą się do populacji, w której nie określono, czy występują przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych (Polska, Stany Zjednoczone, Hiszpania, Kanada, Francja, Szkocja) i 4 pozytywne rekomendacje finansowe (Australia, Francja, Wielka Brytania, Szkocja), w tym 2 – z ograniczeniami dotyczące stosowania cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w zaawansowanym raku głowy i szyi.²

European Society for Medical Oncology (ESMO, 2010) nie ma jednoznacznych wytycznych odnośnie stosowania cetuksymabu z radioterapią w RPGS. W rekomendacji podkreślono, że radioterapia podawana wspólnie z cetuksymabem wykazała wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas do progresji wolnej od choroby i dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą radioterapią. Zwrócono uwagę na trudności w podjęciu decyzji o leczeniu w kontekście braku oficjalnego porównania pomiędzy radioterapią stosowaną z cisplatyną (standard leczenia pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani resekcji) lub cetuksymabem.²

W USA według National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2011) cetuksymab stosowany z radioterapią jest podstawowym systemowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi: ust, jamy ustnej, części ustnej gardła, dolnej części gardła, głośni, pogłośni, zatoki sitowej, zatoki szczękowej (utajonego, pierwotnego).²

Federacja Hiszpańskich Towarzystw Onkologicznych (FHTO, 2010), pacjentów z nieoperacyjnym rakiem głowy i szyi oraz z niewydolnością nerek, oto toksycznością lub *Performance Score* > 1 uznaje za kandydatów do radioterapii z jednoczesnym podawaniem cetuksymabu. Ta opcja terapeutyczna zarezerwowana jest dla pacjentów z chorobami towarzyszącymi, przeciwwskazaniem do chemioterapii i/lub w wieku ≥75 lat.²

Kanadyjski Cancer Care Ontario (CCO, 2009) rekomenduje stosowanie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym RPGS, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny i/lub w wieku >70 lat dodanie cetuksymabu do radioterapii dla poprawy przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji i czasu do miejscowego nawrotu choroby.²

We Francji (Prescrire, 2007) cetuksymab z radioterapią jest opcją II linii leczenia pacjentów w dobrym stanie ogólnym, w sytuacjach, gdy chemioradioterapia jest przeciwwskazana lub słabo tolerowana. Oczekując na niezbite dowody, że cetuksymab jest co najmniej tak skuteczny jak chemioradioterapia (np. z cisplatyną), która pozostaje I linią leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi. Cetuksymab z radioterapią oznaczono, jako „prawdopodobnie pomocny”.²

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2006) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi, którzy mają przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii wskazuje rozważenie podania cetuksymabu z radioterapią.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008), rekomenduje cetuksymab w połączeniu z radioterapią do stosowania, ale tylko u pacjentów z miejscowym RPGS, z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, w bardzo dobrym stanie ogólnym (≥90% w skali Karnofskiego). W rekomendacji określono wartość ICER na poziomie 6 400 GDP.²

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2007) rekomenduje cetuksymab w połączeniu z radioterpią dla stosowania u pacjentów z zaawansowanym (III, IVa lub b stadium) RPGS (ustnej części gardła, krtaniowej części gardła i krtani), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatynie (mimo że populacja z badania, włączająca duży odsetek chorych z rakiem ustnej części gardła (*oropharynx*), nie odpowiada populacji australijskiej). Komitet zaakceptował ICER (zyskany rok życia)=15 000-45 000\$ jako kosztowo efektywny.²

Scottish Medicines Consortium (SMC 2006) rekomenduje stosowanie cetuksymabu w kombinacji z radioterpią, ograniczone (*restricted*) do chorych z miejscowo zaawansowanym RPGS, którzy nie kwalifikują się do chemioradioterapii i którzy mają dobry stan ogólny, bez oznak przerzutów odległych. Niniejsze leczenie jest także ograniczone do stosowania przez specjalistów z zakresu chorób nowotworowych głowy i szyi.

W lipcu 2008 r., w ślad za rekomendacją NICE, dodano warunek uzyskania punktacji w skali Karnofskiego ≥90% (skala 0-100%; 90% oznacza bardzo dobry stan czynnościowy).²

Francuski Haute Autorite de Sante (HAS 2006) rekomenduje stosowanie cetuksymabu w kombinacji z radioterpią u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii. Zaakceptowano podawanie w warunkach szpitalnych (co oznacza 100% refundacji kosztów) oraz innych usługach publicznych.²

Zgodnie z odnalezionymi informacjami cetuksymab jest refundowany w: Australii (*General Schedule*), Czechach, Szwajcarii. Natomiast cetuksymab nie jest refundowany w: Finlandii, Francji, Nowej Zelandii, Węgrzech (*General sales list, Substitution list*) i Szwecji.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27 października 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-339/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z napromienianiem”, jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu terapeutycznego, uzupełnionego pismem z dnia 23 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-353/GB/10), oraz 7 marca 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-395/GB/11). Podstawą podjęcia działania w wyżej wymienionym zakresie jest art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz uzyskanie Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 57/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport Nr: AOTM-OT-0432. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem jako świadczenia gwarantowanego z zakresów terapeutycznych programów zdrowotnych. 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.