



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 72/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.
w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia
gwarantowanego „leczenie raka jelita grubego przy
wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu
finansowania w ramach katalogu substancji czynnych
stosowanych w chemioterapii na finansowanie w ramach
terapeutycznego programu zdrowotnego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu/poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab”, poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego.

Uzasadnienie

Zgodnie z najlepszymi dowodami naukowymi stosowanie cetuksymabu w III linii terapii przerzutowego raka jelita grubego powoduje znaczne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz ma korzystny wpływ na jakość życia chorych bez mutacji w genie *KRAS*. Terapia cetuksymabem jest droższa od leczenia panitumumabem, jednak analiza minimalizacji kosztów zasadna jest jedynie w przypadkach, w których porównywane leki są klinicznie równoważne. W przypadku panitumumabu nie wykazano jednak korzystnego wpływu na przeżycie całkowite ani na jakość życia leczonych, wobec czego wyższy koszt terapii cetuksymabem związany jest również z uzyskaniem większej korzyści zdrowotnej.

Stosowanie cetuksymabu w ramach programu zdrowotnego, we właściwie wyselekcjonowanej grupie chorych, pod bezwzględnym warunkiem stwierdzenia ekspresji receptora EGF i braku mutacji w genie *KRAS*, pozwoli uzyskać najlepsze korzyści kliniczne oraz zmniejszenie kosztów płatnika w porównaniu z sytuacją obecną, w której lek ten finansowany jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.



Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-14.¹

Rada Konsultacyjna rozpatrywała zasadność finansowania cetuksymabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w maju 2010 r. Rada uznała wówczas za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuximab (Erbix)” polegającą na usunięciu go z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, motywując takie stanowisko znacznymi i nieuzasadnionymi kosztami, jakie generuje stosowanie cetuksymabu w niewyselekcjonowanych grupach chorych. Efektywność kliniczną cetuksymabu uznano za udowodnioną.²

Poprzednia ocena produktu Erbitux dotyczyła stosowania tego leku w skojarzeniu z chemioterapią, w I linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego. Niniejsza ocena dotyczy stosowania cetuksymabu zgodnie z założeniami nowego programu zdrowotnego, w którym lek ten miałby być stosowany w terapii III linii, w monoterapii.³

Problem zdrowotny

Proponowany program zdrowotny adresowany jest do chorych z zaawansowanym (obecność przerzutów) rakiem jelita grubego (Wg ICD-10: C18-C20 – rak okrężnicy, rak zgięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy). Zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu, do leczenia cetuksymabem mają być kwalifikowani dorośli chorzy z rozpoznaniem histologicznym raka jelita grubego, w potwierdzonym stadium uogólnionym nowotworu (przerzuty w odległych narządach), bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, z oceną stopnia sprawności ogólnej 0 lub 1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO, u których potwierdzono prawidłowy stan genu *KRAS* (wykluczenie mutacji w kodonach 12. oraz 13. eksonu 1.) i obecności białka EGFR (przynajmniej w 1% komórek raka). Kwalifikacji do leczenia panitumumabem mają podlegać wyłącznie chorzy, u których nie stosowano wcześniej leków anty-EGFR oraz udokumentowano nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz oksaliplatyny (stosowanymi łącznie lub sekwencyjnie).³

Nowotwory jelita grubego należą do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u obu płci w Polsce. W 2008 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 14,4 tys. zachorowań i 9,9 tys. zgonów spowodowanych nowotworami jelita grubego. Zachorowalność i umieralność wzrastają z wiekiem, ponad 60% zachorowań występuje u osób po 65. roku życia.^{1,4}

Większość nowotworów jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka. Obraz kliniczny zależy od umiejscowienia nowotworu i może obejmować bóle, obecność krwi w stolcu, wzdęcia, biegunki, zaparcia i zmianę rytmu wypróżnień.⁴

Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych na nowotwory jelita grubego w Polsce wynosi około 30–33% i jest nieco wyższy w przypadku raka odbytnicy w porównaniu z rakiem okrężnicy. W krajach Europy Zachodniej odsetki te sięgają 50%.⁴

Obecna standardowa terapia

W leczeniu uogólnionego raka jelita grubego stosowane są metody obejmujące chemioterapię systemową, chemioterapię regionalną, techniki ablacyjne, paliatywne leczenie chirurgiczne oraz kombinacje różnych metod jednocześnie. Obecnie podejmowanie paliatywnej chemioterapii zaleca się u pacjentów z zadowalającą sprawnością ogólną i wydolnością ważnych narządów oraz bez poważnych chorób współistniejących. U pozostałych chorych właściwe jest prowadzenie leczenia objawowego.⁴

Paliatywna chemioterapia najczęściej podejmowana jest w ramach chemioterapii drugiej linii po niepowodzeniu schematu z udziałem fluorouracylu i folinianu wapnia (leukoworyna). Zaleca się wdrożenie leczenia w chwili wykrycia stanu uogólnienia nowotworu, nawet w przypadku przebiegu bezobjawowego i jego kontynuację do uzyskania odpowiedzi.⁴ W II linii stosowane są schematy z udziałem fluorouracylu w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem; rzadziej kapecytabina w monoterapii. W III linii można stosować monoterapię fluoropirymidyną lub irynotekaniem lub schematy skojarzone: FOLFIRI/XELIRI, FOLFOX/XELOX, IROX.¹ Wszystkie wymienione leki są refundowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Opcje leczenia w drugiej i kolejnych liniach leczenia obecnie obejmują – zgodnie z polskimi wytycznymi - również terapie celowane: cetuksymab (w monoterapii lub skojarzeniu z irynotekaniem) i panitumumab w monoterapii⁴ – wymienione terapie niestandardowe, w tym bewacyzumab, stanowią przedmiot równoległej oceny Rady Konsultacyjnej, wyniki oceny panitumumabu i bewacyzumabu zostaną przedstawione w odrębnych stanowiskach.

Paliatywna chemioterapia może prowadzić do wydłużenia przeżycia i okresowej poprawy jakości życia, pod warunkiem prawidłowej kwalifikacji chorych.⁴

Opis świadczenia

Program obejmuje paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem: (1) bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX-4 w II linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz (2) cetuksymabu lub panitumumabu w monoterapii po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny.³

Ocenianą interwencją leczniczą jest leczenie cetuksymabem (produkt leczniczy Erbitux) w monoterapii.³

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową - tworzeniem przerzutów. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, kierując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR. Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.⁵

Erbitux (cetuksymab) jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem *KRAS* typu dzikiego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie lub FOLFOX4 oraz w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. Zarejestrowane wskazania cetuksymabu obejmują również leczenie raka głowy i szyi (poza zakresem niniejszej oceny).⁵

Wskazanie będące przedmiotem oceny jest zawężone, zgodnie z założeniami przedstawionego projektu programu zdrowotnego, do leczenia pacjentów po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny cetuksymabem w monoterapii.³

Aktualnie cetuksymab jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w katalogu chemioterapii nowotworów.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił raportu HTA. Ocenę efektywności klinicznej oparto na systematycznym przeglądzie badań klinicznych z randomizacją (RCT), przeprowadzonym przez Agencję. Poszukiwano RCT, w których cetuksymab porównywano do najlepszej terapii wspomagającej lub panitumumabu, w populacji odpowiadającej populacji docelowej proponowanego programu zdrowotnego.¹

Odnaleziono jedno RCT o akronimie CO.17, porównujące cetuksymab stosowany jednocześnie z najlepszą terapią wspomagającą (N=287) do najlepszej terapii wspomagającej (BSC, N=285) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z ekspresją EGFR, po uprzedniej nieskutecznej terapii fluoropirymidynami, irynotekanem i oksaliplatyną lub z przeciwwskazaniami do terapii wymienionymi lekami, nieleczonych wcześniej przeciwciałami anti-EGFR ani mysimi przeciwciałami monoklonalnymi. Badanie opisano w 11 publikacjach, z których 3 zawierały wyniki dotyczące skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa.^{1,6-8}

W wyjściowej populacji pacjentów, analizowanej bez uwzględnienia statusu genu *KRAS*, wykazano, że leczenie cetuksymabem było związane z istotnym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia [mediana: 6,1 vs 4,6 mies.; HR=0,77 (95% CI: 0,64; 0,92)] oraz czasu do progresji [HR=0,68 (95% CI: 0,57; 0,80)]. Częściowe odpowiedzi na leczenie obserwowano tylko w grupie leczonych cetuksymabem (8% vs 0%; p<0,001), cetuksymab zwiększał również prawdopodobieństwo stabilizacji choroby (31,4% vs 10,9%; p<0,001). Jakość życia pacjentów (pomiar kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w 8. i 16. tygodniu obserwacji) włączonych do badania uległa w trakcie badania pogorszeniu w obu porównywanych grupach, przy czym różnice średnich zmian wskazują na istotnie mniejsze pogorszenie jakości życia pacjentów leczonych cetuksymabem.⁶

Dane dotyczące skuteczności cetuksymabu w podgrupach pacjentów z mutacją i bez mutacji genu *KRAS*, pochodzą z wtórnej analizy danych pacjentów, w przypadku których możliwe było uzyskanie materiału do oznaczenia statusu genu *KRAS* (68,9% wyjściowej próby). W podgrupie pacjentów bez mutacji genu *KRAS* potwierdzono korzystny efekt leczenia cetuksymabem, w postaci istotnego statystycznie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia [mediana: 9,5 vs 4,8 mies.; HR=0,55 (95% CI: 0,14; 0,74)] oraz przeżycia wolnego od progresji [mediana: 3,7 vs 1,9 mies.; HR=0,40 (95% CI: 0,30; 0,54)]. Częściowe odpowiedzi na leczenie obserwowano tylko w grupie leczonych cetuksymabem (12% vs 0%). Potwierdzono również korzystny wpływ leczenia cetuksymabem na jakość życia (w 8 tyg. obserwacji odnotowano poprawę jakości życia, a w 16 tyg. pogorszenie w stopniu istotnie mniejszym niż w grupie BSC). W podgrupie chorych ze zmutowanym genem *KRAS* nie wykazano korzystnego wpływu leczenia cetuksymabem w zakresie żadnego z badanych parametrów skuteczności.^{1,7}

Nie odnaleziono RCT bezpośrednio porównujących cetuksymab z panitumumabem w analizowanej populacji pacjentów.¹

Polska Unia Onkologii zaleca rozważenie zastosowania cetuksymabu (w monoterapii lub łącznie z irynotekanem) w leczeniu II lub kolejnych linii u chorych bez mutacji genu *KRAS*, lek ten wymieniono jako jedną z opcji terapeutycznych również w wytycznych ESMO i NCCN.^{4,9-11}

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu CO.17 stosowanie cetuksymabu było związane z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego ≥ 3 st. CTC w porównaniu do grupy BSC [78,5% vs 59,1%; p<0,001]. W grupie leczonej z udziałem cetuksymabu najczęściej odnotowywano zmęczenie (33%), duszność (16,3%), bóle „inne”^{*} (14,9%), bóle brzucha (13,2%), infekcja bez

^{*} kategoria, która nie obejmuje bólu stawów, mięśni, ucha, głowy, bólów brzusznych, kości, klatki piersiowej, wątroby, neuropatycznych, miednicy, opłucnej, odbyticy, okołoodbytniczych i bólów nowotworowych

neutropenii (12,8%), wysypka (11,8%) – podane w nawiasie częstości dotyczą działań niepożądanych ≥ 3 st. CTC. W przypadku wysypki odnotowywano przypadki o znacznym nasileniu objawów tj. w 3 stopniu w 4 stopniowej skali CTC.¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Z uwagi na poważne ograniczenia analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, w tym niezgodność niektórych kluczowych założeń ze stanem faktycznym oraz z założeniami aktualnego projektu programu zdrowotnego, Agencja przeprowadziła własną analizę ekonomiczną, a w zakresie wpływu na budżet płatnika posłużono się szacunkami Narodowego Funduszu Zdrowia.¹

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów leczenia cetuksymabem, w porównaniu z terapią panitumumabem (lekiem finansowanym obecnie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej).¹ Jednakże badanie źródłowe dla cetuksymabu wskazuje na istotne wydłużenie OS a analogicznego efektu nie wykazano w przypadku panitumumabu, co w opinii Rady stawia analizę minimalizacji kosztów pod znakiem zapytania.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszty leczenia panitumumabem są mniejsze niż koszty leczenia cetuksymabem. Koszt pierwszego 2-tygodniowego cyklu leczenia panitumumabem jest mniejszy od kosztu leczenia cetuksymabem o [] zł (od [] zł do [] zł w analizie wrażliwości). Koszt kolejnego cyklu (2 i dalsze) leczenia panitumumabem jest natomiast mniejszy od kosztu leczenia cetuksymabem o [] zł (od [] zł do [] zł w analizie wrażliwości). Całkowite koszty leczenia panitumumabem (25 cykli) wynoszą [] zł (od [] zł do [] zł), zaś całkowite koszty leczenia cetuksymabem wynoszą [] zł (od [] zł do [] zł). Różnica kosztów (na korzyść panitumumabu) wynosi [] zł (od [] zł do [] zł). Różnica kosztów w scenariuszu podstawowym dla terapii 5, 10, 15 i 20 cykli wynoszą odpowiednio [] zł, [] zł, [] zł oraz [] zł. Wyniki wykazują wrażliwość na założenia dotyczące masy ciała i powierzchni pacjentów. W scenariuszu podstawowym przyjęto średnią masę pacjenta 73 kg, zaś powierzchnię ciała 1,73 m² (w analizie wrażliwości uwzględniono warianty z 10% wzrostem i spadkiem tego parametru).¹

Zgodnie z danymi NFZ dotychczasowy koszt finansowania cetuksymabu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wyniósł [] zł w 2009 r. ([] pacjentów), [] zł w 2010 r. ([] pacjentów) oraz [] zł w I kwartale 2011 r. ([] pacjentów). Według prognoz NFZ koszt finansowania leczenia cetuksymabu w III rzucie w ramach programu zdrowotnego, wyniesie od [] zł w 2012 r. do [] zł w 2016 r. Agencja zwróciła uwagę na szereg poważnych ograniczeń omówionej analizy wpływu na budżet, w tym na niejasności dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej (nieuzasadniony, nagły wzrost liczebności populacji leczonych cetuksymabem, podczas gdy należałoby oczekiwać zmniejszenia liczby leczonych tym lekiem po przeniesieniu go z katalogu chemioterapii do proponowanego programu zdrowotnego) i sposobu obliczania kosztów realizacji programu (zaniżenie prognozowanych kosztów płatnika).¹

W ocenie Agencji, z uwagi na planowane w projekcie programu ograniczenie stosowania cetuksymabu do monoterapii oraz niższy koszt stosowania panitumumabu w porównaniu z cetuksymabem – okoliczności łącznie skutkujące możliwością przejęcia części udziałów w rynku przez panitumumab kosztem cetuksymabu - finansowanie obu wymienionych leków w przedstawionym programie zdrowotnym powinno przynieść zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w stosunku do kosztów dalszej realizacji scenariusza aktualnego. Opinia ta nie uwzględnia możliwości wzrostu zachorowalności na raka jelita grubego oraz zakłada utrzymanie aktualnych cen panitumumabu i cetuksymabu.¹

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erbitux u pacjentów z uogólnionym rakiem jelita grubego, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, wydały francuska agencja HAS (2009) oraz australijska PBAC (2010). Walijska AWMSG

(2010) wydała rekomendację negatywną, powołując się na nieudowodnioną efektywność kosztów stosowania cetuksymabu, zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym. W toku jest obecnie ocena prowadzona przez NICE.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej” nr: AOTM-OT-431-14. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, sierpień 2011.
2. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 33/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuksymab (Erbix[®])” z wykazu świadczeń gwarantowanych.
3. Opis programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (załącznik nr 2 do Raportu nr AOTM-OT-431-14).
4. Nowacki MP, Bujko K, Krzakowski M, Nowakowska D, Rutkowski A. Rak jelita grubego. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica: Gdańsk, 2009.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux 2 mg/ml roztwór do infuzji, Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji.
6. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbiński R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2040-8.
7. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
8. Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Tu D, Moore MJ, Zalcberg JR, Kennecke H, Shapiro JD, Koski S, Pavlakakis N, Charpentier D, Wyld D, Jefford M, Knight GJ, Magoski NM, Brundage MD, Jonker DJ. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1822-8.
9. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v93-7.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 3.2011. NCCN.org.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. Version 4.2011. NCCN.org.