



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Erbitux[®] (cetuksymab)
w leczeniu uogólnionego
raka jelita grubego

Ocena świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0289

Warszawa, maj 2010

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad analizą weryfikacyjną nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W analizie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[REDACTED]

Otrzymano opinię Prezesa NFZ w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt. 2 Ustawy).

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989);

CET – cetuksymab;

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, fluorouracyl we wlewie + kwas folinowy;

IRT – irynotekan;

FLU – fluorouracyl;

OKP – oksaliplatyna;

FOLFOX – schemat chemioterapii: irynotekan, fluorouracyl we wlewie + kwas folinowy;

mCRC – przerzutowy rak jelita grubego;

XELOX – schemat chemioterapii: kapecytabina i oksaliplatyna;

ORR – odsetek ogólnych odpowiedzi;

OS – całkowite przeżycie;

PFS – przeżycie bez progresji;

bd – brak danych;

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu	5
2.	Problem decyzyjny	6
2.1.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	6
2.2.	Opis choroby, stanu zdrowia i wpływu na poprawę zdrowia	7
2.2.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	7
2.2.2.	Znaczenie dla zdrowia obywateli.....	7
2.2.3.	Zagadnienia rejestracyjne	7
2.2.4.	Wskazania zarejestrowane	8
2.2.5.	Wskazania, których dotyczy wniosek	8
2.2.6.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	8
2.2.7.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
2.3.	Interwencja wnioskowana i komparatory.....	9
2.3.1.	Interwencja	9
2.3.2.	Komparatory	9
2.3.3.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	9
2.3.4.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję	10
2.3.5.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	10
2.3.6.	Najszybsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	10
2.3.7.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce	11
2.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	11
3.	Opinie konsultantów krajowych i Prezesa NFZ.....	12
3.1.	Opinie konsultantów krajowych	12
3.2.	Opinia Prezesa NFZ	13
4.	Wskazanie dowodów naukowych.....	14
4.1.	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	14
4.1.1.	Metodologia oceny	14
4.1.2.	Skuteczność kliniczna	19
4.1.3.	Bezpieczeństwo.....	25
4.1.4.	Inne odnalezione informacje	28
4.1.4.1.	Skuteczność kliniczna.....	28
4.1.4.2.	Bezpieczeństwo	28
4.2.	Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	28
4.2.1.	Metodologia oceny	28
4.2.2.	Efektywność kosztowa	32
4.2.3.	Inne odnalezione informacje	33
4.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	33
4.3.1.	Metodologia oceny	33
4.3.2.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	36

4.3.3. Inne odnalezione informacje	37
4.4. Skutki społeczne, prawne i etyczne.....	37
5. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej.....	38
5.1. Rekomendacje kliniczne.....	38
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	38
6. Podsumowanie	40
7. Załączniki.....	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 09-12-21, pismo znak MZ-PL-460-8365-161/GB/09 [AW-1]

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuksymabem (Erbix[®])

Typ zlecenia:

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Problem decyzyjny

Przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie **usunięcia** przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej

z wykazu świadczeń gwarantowanych albo **zmiany jego poziomu** lub **sposobu finansowania**, lub **warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuksymabu (Erbitux®) – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych zostało zlecone AOTM pismem znak MZ-PLE-460-8365-161/GB/09 z dnia 21.12.2009 r. [AW-1].

Dnia 28 listopada 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie ze środków publicznych cetuksymabu (Erbitux®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego, u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatynie, w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (stanowisko nr 66/18/2008) [AW-28].

Obecnie Erbitux® jest stosowany u pacjentów z rakiem jelita grubego, których lokalizacja i rozległość przerzutów nie są brane pod uwagę, a terapia ta ma charakter leczenia paliatywnego (2 i 3 linii) mającego na celu w miarę możliwości zwiększyć przeżycie tych chorych [AW-3].

Erbitux® 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 lub w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatiną i irynotekaniem, i u których występuje nietolerancja irynotekanu) a także u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi (w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami) [AW-2].

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy więc tylko jednego z dwóch wskazań.

Aktualnie w Agencji Oceny Technologii Medycznych ma miejsce ocena preparatu Vectibix® (panitumumab), stosowanego w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS.

Cetuksymab znajduje się obecnie w Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (z dnia 22.03.2010 r.) [AW-29].

2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 16/2010/DGL z dnia 22 marca 2010 r., zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (część B zawierająca substancje czynne stosowane w chemoterapii nowotworów wraz z rozpoznaniem według ICD-10, które zostały określone w załączniku Nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego) cetuksymab w ramach standardowej chemioterapii stosowany jest we wskazaniach (wg. ICD-10) – nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy oraz nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [AW-2] Erbitux 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,
 - w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatiną i irynotekaniem, i u których występuje nietolerancja irynotekanu;
- a także w leczeniu pacjentów z 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.

W pierwszej połowie 2009 roku leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi odbywało się w ramach chemioterapii niestandardowej [AW-31].

2.2. Opis choroby, stanu zdrowia i wpływu na poprawę zdrowia

ICD-10: C 18-20 (nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy)

W strukturze zachorowań nowotwory jelita grubego (najczęściej rak) zajmują obecnie drugie miejsce u obu płci (mężczyźni – 11,9%, kobiety – 10,3%). W 2005 roku liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła ponad 7000 u mężczyzn i ponad 6000 u kobiet (w ostatnich latach zaznacza się tendencja wzrostowa).

W 2005 roku nowotwory jelita grubego stanowiły drugą u mężczyzn i trzecią u kobiet przyczynę zgonów nowotworowych. Z powodu tego nowotworu zmarło niemal 5000 mężczyzn i ponad 4300 kobiet.

Zachorowalność i umieralność zwiększają się u obu płci wraz z przechodzeniem do kolejnych grup wiekowych, przy czym wzrost jest szybszy u mężczyzn. W populacji mężczyzn z rozpoznaniem nowotworów jelita grubego 62% występuje u osób powyżej 65. roku życia, podczas gdy u kobiet – 66% (zgony odpowiednio – 70% i 77%). Liczba zachorowań maleje u obu płci dopiero po 75. roku życia. Rosnący trend umieralności utrzymuje się nawet powyżej 65. roku życia u mężczyzn, podczas gdy u starszych kobiet tempo wzrostu umieralności ulega zahamowaniu.

Wskaźnik zachorowania/zgony jest ogólnie wyższy u kobiet. 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%) [AW-17].

Okolo 45% raków jelita grubego jest umiejscowionych w odbytnicy, a okolo 30% w esicy. U 3-5% chorych stwierdza się guzy mnogie.

Źródło: R. Kordek, Onkologia Podręcznik dla studentów i lekarzy, Gdańsk 2007.

2.2.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (art. 31a ust. 1 pkt. 2), w szczególności prowadzące do

- przedwczesnego zgonu
- niezdolności do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby
- obniżenia jakości życia

Uwagi: Określone zgodnie ze stanowiskami eksperckim

2.2.2. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

- ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia
- ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia
- zapobiegania przedwczesnemu zgonowi
- poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość

Uwagi: Określone zgodnie ze stanowiskami eksperckim

2.2.3. Zagadnienia rejestracyjne

Centralna rejestracja w EMEA, numer pozwolenia: EU/1/04/281/001

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29/06/2004

Data przedłużenia pozwolenia: 01/07/2009

Podmiot odpowiedzialny: Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Niemcy [AW-2]

2.2.4. Wskazania zarejestrowane

Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów:

1. 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 oksaliplatyną i irynotekaniem, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.
2. z 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 [AW-2].

2.2.5. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Erbitux® (cetuksymab) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią standardową w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, wykazującego ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego, u chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby, u których potencjalnie możliwe będzie ich usunięcie po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej, a guz pierwotny został usunięty lub jest możliwe jego usunięcie [AW-3].

2.2.6. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspertki wskazują na populację chorych na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego w pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia (zgodnie z rozpatrywanym wskazaniem klinicznym).

2.2.7. Liczebność populacji wnioskowanej

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- I. pierwsza linia leczenia - około 1000 chorych rocznie (liczba oszacowana na podstawie częstości występowania)
 - a. zachorowań ogółem (ok. 14 000 chorych rocznie)
 - b. pierwotnego i wtórnego stadium uogólnienia (odpowiednio – około 25% i 40% rocznie)
 - c. prawidłowy stan genu KRAS w populacji chorych na raka jelita grubego (ok. 60%)
 - d. stanu pierwotnej „resekcyjności” i „operacyjności” przerzutów (odpowiednio – około 20% i 40%)
 - e. przeciwwskazań do stosowania wstępnego leczenia farmakologicznego z udziałem schematów złożonych z fluoropirymidyn oraz oksaliplatyny i irynotekanu stosowanych łącznie z cetuksymabem
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- a. zachorowania ogółem (rocznie ok. 14 000)
- b. pierwotne i wtórne uogólnienie choroby (25% i 40%)
- c. prawidłowy stan genu KRAS u chorych na raka jelita grubego (ok. 60%)

- d. stanu pierwotnej „resekcyjności” i „operacyjności” (+/- 20% i 40%)
- e. przeciwwskazań do stosowania wstępnej chemioterapii w połączeniu z cetuksymabem

2.3. Interwencja wnioskowana i komparatory

2.3.1. Interwencja

Erbix (cetuksymab) – Merck Sp. z o.o.

ATC: L 01 XC 06 (cytostaticum)

Erbix 2 mg/ml roztwór do infuzji. Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg cetuksymabu. Każda fiolka zawiera 50 ml.

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, uzyskany z linii komórkowych ssaków metodą rekombinacji DNA, 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/przerzutowaniem. Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 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 ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał). Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER. Produkt białkowy protoonkogenu KRAS 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 proangiogennych. KRAS jest jednym z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genu KRAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" (głównie kodonach 12 i 13), prowadzą do konstytutywnej aktywacji białka KRAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.

Cetuksymab hamuje proliferację i wzbudza apoptozę ludzkich komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. W badaniach *in vitro* cetuksymab hamuje wytwarzanie czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i blokuje migrację komórek śródbłonkowych. W badaniach *in vivo* cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczyniania i przerzutowania nowotworu.

Sposób podawania

Erbix jest podawany dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej. W przypadku dawki początkowej zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut. Maksymalna szybkość wlewu nie może być większa niż 10 mg na minutę, co odpowiada podaniu 5 ml preparatu Erbix 2 mg/ml na minutę.

Dawkowanie

U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii. W celu wykrycia mutacji genu KRAS zaleca się korzystanie z laboratoriów stosujących zwalidowane metody laboratoryjne.

Danych dotyczących dawkowania lub zalecanej modyfikacji dawkowania równocześnie stosowanych chemioterapeutyków należy szukać w informacji o tych lekach. Nie wolno ich podawać wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.

2.3.2. Komparatory

2.3.3. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

Obecnie w Polsce chorzy na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego w ramach pierwszej linii leczenia poddawani są chemioterapii (monoterapia fluoropirymidynami lub schematy 2-lekowe z udziałem fluoropirymidyn i oksaliplatyny lub irynotekanu) wyłącznej lub- u części chorych –stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem.

W ramach kolejnych linii leczenia stosowane są schematy różne chemioterapii (wielolekowe z udziałem fluoropirymidyn i oksaliplatyny lub irynotekanu wymiennie w zależności składu schematu pierwszej linii leczenia, a także monoterapia fluoropirymidynami oraz - u nielicznych chorych - cetuksymab lub panitumumab.

Obecnie w Polsce w uogólnionym raku jelita grubego stosuje się w ramach leczenia pierwszej linii fuoropirymidyny w monoterapii lub fluoropirymidyny w skojarzeniu z oksaliplatyną albo z irynotekaniem, a tylko u części chorych w połączeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem.

W ramach leczenia drugiej i trzeciej linii stosuje się również kombinacje fruoropirymidyn z oksaliplatyną lub irynotekaniem, fluoropirymidyny w monoterapii, u bardzo nielicznych cetuksymab lub panitumumab w zależności od tego jakie schematy chory otrzymywał jako leczenie pierwotne.

2.3.4. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

Chemioterapia w skojarzeniu z cetuksymabem lub monoterapii cetuksymabem chorych na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego może zastąpić stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz wyłącznej chemioterapii u części chorych z populacji „nieselekcjonowanej”.

Wnioskowaną technologię może zastąpić chemioterapia w skojarzeniu z bewacyzumabem lub sama chemioterapia, zwłaszcza u chorych nie mieszczących się w wymienionych wskazaniach.

2.3.5. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

Najtańszą – spośród obecnie stosowanych- metoda leczenia chorych na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego jest chemioterapia według schematu z udziałem fluorouracylu modulowanego folinianem i oksaliplatyny.

Najtańszym leczeniem uogólnionego raka jelita grubego jest stosowanie 5-fluorouracylu modulowanego folinianem wapnia.

2.3.6. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

Najskuteczniejszą metodą leczenia uogólnionego raka jelita grubego, która może być porównana z chemioterapią w skojarzeniu z cetuksymabem, jest chemioterapia według schematu FOLFOX (fluorouracylu modulowany folinianem i oksaliplatyną).

Najskuteczniejszym leczeniem uogólnionego raka jelita grubego stosowanym w Polsce, które można porównać z wnioskowaną technologią jest stosowanie fluoropirymidyn modulowanych folinianem wapnia w skojarzeniu z oksaliplatyną np. program FOLFOX.

2.3.7. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

Wytyczne postępowania klinicznego w Polsce zalecają stosowanie chemioterapii 2-lekowej schematów z udziałem fluoropirymidyn i oksaliplatyny lub irynotekanu.

W Polsce obowiązują Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych opracowane przez Prof. Macieja Krakowskiego i wsp. (Via Media Gdańsk 2009r.). W zaleceniach tych zaleca się stosowanie chemioterapii opartej o fluoropirymidyny modulowane folinianem wapnia w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego.

2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Dnia 28 listopada 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie ze środków publicznych cetuksymabu (Erbitux®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego, u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatynie, w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (stanowisko nr 66/18/2008) [AW-28].

Obecnie Erbitux® jest stosowany u pacjentów z rakiem jelita grubego, których lokalizacja i rozległość przerzutów nie są brane pod uwagę, a terapia ta ma charakter leczenia paliatywnego (2 i 3 linii) mającego na celu w miarę możliwości zwiększyć przeżycie tych chorych [AW-3].

Cetuksymab znajduje się obecnie w Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (z dnia 22.03.2010 r.) [AW-29].

3. Opinie konsultantów krajowych i Prezesa NFZ

3.1. Opinie konsultantów krajowych

Finansowanie z publicznych środków powinno dotyczyć zastosowania cetuksymabu u chorych na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego (rak okrężnicy i rak odbytnicy) z prawidłowym stanem genu KRAS i z ekspresją białka EGFR w następujących sytuacjach:

- Pierwsza linia leczenia (obecność przerzutów możliwych do wycięcia na podstawie pierwotnej oceny – tzn. pierwotna „resekcyjność” lub obecność przerzutów możliwych do wycięcia po uzyskaniu odpowiedzi na wstępne leczenie farmakologiczne – tzw. wstępna „operacyjność”)- leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią 2-lekowego schematu z udziałem fluoropirymidyn i oksaliplatyny (schemat FOLFOX+ cetuksymab) lub irynotekanu w przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania oksaliplatyny (schemat FOLFIRI+ cetuksymab);
- Trzecia linia leczenia (niepowodzenia wcześniejszej chemioterapii według 2-lekowych schematów z udziałem fluoropirymidyn oraz oksaliplatyny i irynotekanu np. FOLFOX lub CAPOX i FOLFIRI lub CAPIRI) - cetuksymab w monoterapii.

Wstępne leczenie z udziałem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią powinno być stosowane przez okres nie dłuższy niż 16 tygodni, po którym należy ocenić możliwość wykonania wycięcia przerzutów (dalsze postępowanie – w zależności od wykonania wycięcia).

W ramach opinii podkreślić należy możliwość wiarygodnego systemu doboru chorych do leczenia z udziałem cetuksymabu (pierwsza i kolejne linie) na podstawie wskaźników molekularnych (stan KRAS i EGFR).

Argumenty „za” finansowaniem

Finansowanie z publicznych środków powinno dotyczyć zastosowania cetuksymabu u chorych na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego (rak okrężnicy i rak odbytnicy) z prawidłowym stanem genu KRAS i ekspresją białka EGFR w następujących sytuacjach:

- Pierwsza linia leczenia – obecność przerzutów możliwych do pierwotnego wycięcia (tzw. pierwotna „resekcyjność”) lub obecność przerzutów możliwych do wycięcia po uzyskaniu odpowiedzi na wstępne leczenie farmakologiczne (tzw. Pierwotna operacyjność)- cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią według 2-lekowego schematu z udziałem fluoropirymidyn i oksaliplatyny (schemat FOLFOX+ cetuksymab) lub irynotekanu w przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania oksaliplatyny (schemat FOLFIRI+ cetuksymab)

Uzasadnienie – możliwość uzyskania znamiennego zwiększenia obiektywnych odpowiedzi (w tym całkowitych) i doszczętnych resekcji oraz znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby przy zastosowaniu chemioterapii i cetuksymabu w porównaniu do wyłącznej chemioterapii (Bokemeyer 2008, Van Cutsem 2008)

- Druga linia leczenia – niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii według 2-lekowego schematu z udziałem fluoropirymidyn i oksaliplatyną (FOLFOX lub CAPOX)- cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem

Uzasadnienie – możliwość uzyskania znamiennego zwiększenia obiektywnych odpowiedzi oraz wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu irynotekanu i cetuksymabu w porównaniu do wyłącznej chemioterapii irynotekaniem (Sobrero 2008); wskazanie dyskusyjne- brak realizacji pierwszorzędowego celu badania (wykazanie znamiennego wpływu cetuksymabu w skojarzeniu z irynotekaniem wobec irynotekanu na czas przeżycia całkowitego)

- Trzecia linia leczenia – niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii według 2-lekowych schematów z udziałem fluoropirymidyn oraz oksaliplatyny i irynotekanu (np. FOLFOX lub CAPOX i FOLFIRI lub CAPIRI) - cetuksymab w monoterapii.

Uzasadnienie – możliwość uzyskania znamiennej odpowiedzi oraz wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego po zastosowaniu cetuksymabu i najlepszego leczenia objawowego (Cunningham 2004, Jonker 2007).

Argumenty „przeciw” finansowaniu

Finansowanie z publicznych środków nie powinno dotyczyć zastosowania cetuksymabu u chorych na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego (rak okrężnicy i rak odbytnicy) z mutacją w genie KRAS lub/i bez ekspresji białka EGFR.

Uzasadnienie – analizy cytowanych wyżej badań wykazały, że:

- Zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z mutacją w genie KRAS nie poprawia wyników (wskaźniki odpowiedzi i czasu przeżycia) w ramach pierwszej linii leczenia
- Zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii u chorych z mutacją w genie KRAS lub/i bez ekspresji białka EGFR nie poprawia wyników (wskaźniki odpowiedzi i czasu przeżycia) w ramach kolejnych linii leczenia
- Finansowanie z publicznych środków nie powinno dotyczyć zastosowania cetuksymabu – niezależnie od stanu genu KRAS lub/i ekspresji białka EGFR – u chorych na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego (rak okrężnicy i rak odbytnicy), u których nie istnieje możliwość wycięcia pierwotnego (tzn. pierwotna „resekcyjność”) lub po zastosowaniu wstępnego leczenia farmakologicznego (tzw. wstępna „operacyjność”)

Uzasadnienie - pośrednie porównanie wskaźników przeżycia uzyskanych w badaniu CRYSTAL (Van Cutsem 2009) wskazuje na mniejsze korzyści z dodania cetuksymabu do chemioterapii wobec wyłącznej chemioterapii u chorych, którzy nie są poddawani wycięciu przerzutów po wstępnym leczeniu.

3.2. Opinia Prezesa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

4.1.1. Metodologia oceny

Do wniosku dołączono analizę efektywności klinicznej wykonaną przez

Opiera się ona na 2 badaniach RCT; dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo 1 badanie RCT. Wszystkie włączone do analizy klinicznej badania były nie zaślepione.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównania bezpośrednie:

- cetuksymab + standardowa chemioterapia (FOLFIRI) vs standardowa chemioterapia (FOLFIRI),
- cetuksymab + standardowa chemioterapia (FOLFOX-4) vs standardowa chemioterapia (FOLFOX-4).

PICO przyjęte w analizie efektywności klinicznej:

Populacja – pacjenci z rakiem jelita grubego (gruczolakorak okrężnicy oraz odbytnicy) wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego, w stadium zaawansowanym z przerzutami, w pierwszej linii leczenia.

Interwencja – cetuksymab skojarzony z chemioterapią standardową (FOLFOX lub FOLFIRI).

Komparator – chemioterapia standardowa (FOLFOX lub FOLFIRI).

Efekty zdrowotne – przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR), odsetek resekcji z intencją wyleczenia (R0), jakość życia, bezpieczeństwo.

Definicje punktów końcowych (ocena odpowiedzi na leczenie):

Czas przeżycia bez progresji (PFS) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 60 dni od randomizacji lub ostatniej oceny nowotworu.

Odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR) – procent pacjentów z odpowiedzią całkowitą oraz procent pacjentów z odpowiedzią częściową, zdefiniowaną jako czas trwania odpowiedzi przynajmniej 28 dni.

Odsetek kontroli choroby – odsetek ogólnych odpowiedzi plus choroba stabilna.

Uwagi analityka:

1. Populację we włączonych do analizy efektywności klinicznej badaniach stanowili pacjenci z przerzutami także do innych narządów niż wątroba (populacja z PICO to chorzy z przerzutami ograniczonymi wyłącznie do wątroby).

2. Populacja z raportu przedstawionego przez Wnioskodawcę (chorzy z przerzutami ograniczonymi do wątroby, u których potencjalnie możliwe będzie ich usunięcie po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej, a guz pierwotny został usunięty lub jest możliwe jego usunięcie) jest znacznie zawężona w stosunku do wskazań zarejestrowanych (pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego).

3. Dalsze zawężenie populacji z wskazań zarejestrowanych polega na uwzględnieniu w raporcie jedynie stosowania cetuksymabu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią; pominięto natomiast możliwość zastosowania cetuksymabu w monoterapii po niepowodzeniu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [AW-3].

Badanie (ocena Jadad)	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencja (liczebność grup/ liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania)	Punkty końcowe	Uwagi
<p>CRYSTAL (Van Custem 2009) (3 pkt) [AW-5]</p>	<p>R, O, MC, ITT, 29,9 mies. (CET+FOLFIRI) i 29,4 mies. (FOLFIRI)</p>	<p>Pacjenci > 18 lat, z histologicznie potwierdzoną obecnością pierwotnie występującego raka jelita grubego (gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy) w stadium zaawansowanym z przerzutami, którego komórki wykazywały ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) potwierdzoną metodami immunohistochemicznymi i którego nie można było usunąć metodami chirurgicznymi, ze stanem sprawności wynoszącym 2 punkty lub niżej w skali ECOG (niższa punktacja oznacza lepszą sprawnością, czyli byli to chorzy w najgorszym razie o ograniczonej aktywności, muszący przebywać w łóżku lub na wózku przez około połowę okresu czuwania lub w lepszym stanie pozwalających na prawidłową codzienną aktywność i nawet pracę), wykazujący prawidłową funkcję wątroby, nerek oraz hematologiczną.</p>	<p>Cetuksymab – pierwsze podanie w formie 120 min. infuzji w dawce 400 mg/m² p.c., następnie co 7 dni w formie 60 min. infuzji w dawce 250 mg/m² p.c. Chemioterapia FOLFIRI była podawana po infuzji CET (parametry jak w kontroli). FOLFIRI – co 14 dni pacjenci otrzymywali 30-90 min. infuzję IRT w dawce 180mg/m² p.c., 120 minutową infuzję racemicznej mieszaniny kwasu folinowego lub L-kwasu folinowego w dawce odpowiednio 400 lub 200 mg na m² p.c., a także FLU w dawce bolusowej 400 mg/m² p.c., a następnie w ciągłej infuzji przez 46 godz. w dawce 2400 mg/m² p.c. Terapie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanych działań niepożądanych, lub wycofania przez chorego zgody na udział w badaniu. W przypadku wystąpienia oczekiwanych toksyczności związanych z chemioterapią lub CET dopuszczone były modyfikacje leczenia określone w protokole. Liczba pacjentów włączonych do badania głównego: Wstępnemu skryningowi poddano 2020 chorych. 1217 pacjentów poddano randomizacji, spośród tych pacjentów 1198 było leczonych: 599 w obu grupach. 4 pacjentów było leczonych lecz nie zostało poddanych randomizacji, dlatego populacja włączona do oceny bezpieczeństwa liczyła 1202 pacjentów (600 w grupie CET+FOLFIRI, 602 otrzymujących samą terapię FOLFIRI).</p>	<p>-czas przeżycia bez progresji; -całkowity czas przeżycia; -odsetek ogólnych odpowiedzi; -ocena bezpieczeństwa; -prospektywna analiza pacjentów poddanych operacji z intencją wyleczenia (każda resekcja przerzutu której celem było wyleczenie lub całkowite wycięcie wszystkich uszkodzonych tkanek – resekcja R0); Wszystkie analizy dla ocenianych punktów końcowych powtórzono retrospektywnie dla subpopulacji z ocenianym genem KRAS, po analizie próbek guza.</p>	<p>Sponsor: Merck Analiza odpowiedzi guza oraz czasu progresji choroby została dokonana przez niezależną komisję, z zaślepieniem, na podstawie oceny radiologicznej oraz danych klinicznych według zmodyfikowanych kryteriów WHO.</p>
<p>OPUS (Bokemeyer 2009) (5 pkt) [AW-6]</p>	<p>R, O, MC, ITT, 12 mies. dla ORR (I-rzęd. punkt końcowy) i 21 mies. dla pozostałych punktów końcowych</p>	<p>Pacjenci > 18 lat, z histologicznie potwierdzoną obecnością pierwotnie występującego raka jelita grubego (gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy) w stadium zaawansowanym z przerzutami, którego komórki wykazywały ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) potwierdzoną metodami immunohistochemicznymi i którego nie</p>	<p>Cetuksymab – pierwsze podanie w formie 120 min. infuzji w dawce 400 mg/m² p.c., następnie co 7 dni w formie 60 min. infuzji w dawce 250 mg/m² p.c. Godzinę później podawano FOLFOX-4. FOLFOX-4 – co 7 dni OKP w dawce 85 mg/m² podczas 120 min. wlewu, kwas folinowy w dawce 200 mg/m² podczas 120 min. wlewu i FLU w postaci dożylnnej dawki bolusowej 400 mg/m², a następnie w dawce 600 mg/m² podczas 22 godz. wlewu w 1 i 2 dniu cyklu. Terapię stosowano do momentu wystąpienia progresji</p>	<p>-odsetek ogólnych odpowiedzi; -odsetek operacji przerzutów z intencją wyleczenia; -czas trwania odpowiedzi; -odsetek kontroli choroby; -czas przeżycia bez</p>	<p>Sponsor: Merck Oceny odpowiedzi ORR dokonywała co 8 tygodni zaślepiiona niezależna komisja na podstawie zdjęć radiologicznych i</p>

Badanie (ocena Jadad)	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencja (liczebność grup/ liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania)	Punkty końcowe	Uwagi
		można było usunąć metodami chirurgicznymi, ze stanem sprawności wynoszącym 2 punkty lub niżej w skali ECOG (niższa punktacja oznacza lepszą sprawnością, czyli byli to chorzy w najgorszym razie o ograniczonej aktywności, muszący przebywać w łóżku lub na wózku przez około połowę okresu czuwania lub w lepszym stanie pozwalających na prawidłową codzienną aktywność i nawet pracę), wykazujący prawidłową funkcję wątroby, nerek oraz hematologiczną; z występującą przynajmniej jedną zmianą mierzalną oraz oczekiwaną długością życia równą lub większą niż 12 tygodni	choroby lub nieakceptowalnych działań niepożądanych spowodowanych leczeniem. W przypadku wystąpienia toksyczności lub nietolerancji badanych leków dokonywano redukcji dawki lub tymczasowego wstrzymania leczenia. Liczba pacjentów włączonych do badania: - CET+FOLFOX-4: 169 pacjentów. Przerzuty objęły następujące organy: wątroba (88% pacjentów), płuca (38%), kości (5%), węzły chłonne (24%) i inne organy (15%). - FOLFOX-4: 168 pacjentów. Przerzuty objęły następujące organy: wątroba (87% pacjentów), płuca (39%), kości (2%), węzły chłonne (27%) i inne organy (16%). Liczba pacjentów poddanych wstępnemu skryningowi/skryningowi na ekspresję EGFR/skryningowi przed włączeniem/włączonych do badania/leczonych: 629/607/364/344/338	progresji; -całkowity czas przeżycia; -bezpieczeństwo (częstość i rodzaj działań niepożądanych) wg kryteriów National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. -retrospektywna analiza w podgrupach oceniająca związek pomiędzy czasem przeżycia bez progresji i odsetkiem odpowiedzi, a mutacją lub jej brakiem w genie KRAS.	danych klinicznych z użyciem zmodyfikowanych kryteriów WHO, do momentu wystąpienia progresji choroby lub przerwania badania z jakiegokolwiek powodu.
COIN (Adams 2009) (3 pkt) [AW-7]	R, O, MC, ITT, 12 tyg. (dla danych dot. bezpieczeństwa)	Pacjenci > 18 lat z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem odbytnicy z nieoperacyjnymi przerzutami lub chorobą zaawansowaną miejscowo, punktacja w skali ECOG na poziomie 0-2, brak wcześniejszej chemioterapii dla choroby przerzutowej, liczba neutrofilów > 1,5 x 10 ⁹ /l, liczba płytek krwi > 100 x 10 ⁹ /l, stężenie bilirubiny w surowicy ≤ 1,25 x górna granica wartości dopuszczalnej, poziom alkalicznej fosfatazy ≤ 5 x górna granica wartości dopuszczalnej, GFR lub klirens dla EDTA ≥ 50 ml/min.	Ciągła chemioterapia – pacjenci mogli przyjmować 2 rodzaje leczenia: kombinację l-kwasu folinowego, d,l-kwasu (odpowiednio: 175 mg dożylnie lub 350 mg dożylnie przez 120 min) w połączeniu z OKP (85 mg/m ² dożylnie przez 120 min) i FLU (400 mg/m ² jako bolus i 2400 mg/m ² jako ciągły wlew przez 46 godz.) lub skojarzenie OKP (130 mg/m ² dożylnie przez 120 min) z kapecytabiną (3x w tyg., 2x na dobę 1000 mg/m ²). Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanych działań niepożądanych lub decyzji pacjenta o przerwaniu terapii. Chemioterapia skojarzona z cetuksymabem – do 2 rodzajów leczenia standardową chemioterapią dodano CET. Stosowano również inne leki przed każdym podaniem CET: chlorfenaminę, paracetamol i ranitydynę, a przed podaniem OKP – deksametazon.	-bezpieczeństwo: oceny toksyczności dokonywano w 6-tygodniowych odstępach czasu podczas leczenia zgodnego z protokołem Bezpieczeństwo było oceniane w sposób nieprzerwany podczas leczenia poprzez monitorowanie działań niepożądanych	Sponsor: Cancer Research UK, UK Medical Research Council, Merck

Badanie (ocena Jadad)	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencja (liczebność grup/ liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania)	Punkty końcowe	Uwagi
			<p>Okresowa chemioterapia – pacjenci otrzymywali takie samo leczenie jak w grupie chemioterapii ciągłej, z tą różnicą, że w momencie zaobserwowania stabilizacji lub odpowiedzi na leczenie zaprzestawano chemioterapii i wznawiano ją dopiero w momencie pogorszenia stanu chorego. Gdy u pacjenta stwierdzano progresję choroby w momencie stosowania leczenia rozpoczynano u niego drugą linię leczenia lub leczenie objawowe. Pozwalano na redukcję dawek chemioterapeutyków lub opóźnienie ich stosowanie względem protokołu: w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ≥ 2 stopnia ciężkości (stosowano wtedy 1-tygodniowe opóźnienie), a w przypadku działań niepożądanych ≥ 3 stopnia ciężkości lub wystąpienia 2 opóźnień dawki względem protokołu stosowano 20% redukcję dawki leku.</p> <p>Liczba pacjentów włączonych do badania/poddanych wstępnej ocenie bezpieczeństwa: 2445/804.</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych terapii FOLFOX wynosiła 167, natomiast XELOX – 102. 55 pacjentów (20%) miało przerzuty ograniczone do wątroby.</u></p> <p><u>Chemioterapia standardowa + cetuksymab:</u> liczba pacjentów poddanych terapii FOLFOX wynosiła 166, natomiast z chemioterapią XELOX 102. 69 pacjentów (26%) miało przerzuty ograniczone do wątroby.</p> <p><u>Okresowa chemioterapia:</u> liczba pacjentów poddanych terapii FOLFOX wynosiła 166, natomiast z chemioterapią XELOX – 101. 67 pacjentów (25%) miało przerzuty ograniczone do wątroby.</p>	przez praktykujących lekarzy. Odnotowane poważne działania niepożądane były weryfikowane przez doświadczonych praktykujących onkologów.	

pierwszorzędowy punkt końcowy

RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną; ITT – analiza wg *intention-to-treat*, do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; MC – badanie wieloośrodkowe; O – *open label* – badanie bez zaślepienia.

Uwagi analityka:

1. Populację w badaniach stanowili pacjenci, których charakterystyka nie jest zgodna z charakterystyką docelowej populacji pacjentów dla leczenia cetuksymabem (w badaniach brali udział pacjenci z przerzutami nie ograniczonymi tylko do wątroby, z dodatkowo nieoperacyjnym rakiem pierwotnym).
2. W obu badaniach nie stosowano reguły przerwania stosowania cetuksymabu po 16 tyg. leczenia – mediana długości leczenia wyniosła ok. 6 mies.

4.1.2. Skuteczność kliniczna

1. Przeżycie całkowite.

Tabela 4. Przeżycie całkowite; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia; badania CRYSTAL i OPUS [AW-3].

Populacja		Liczba zgonów (%)		Mediana czasu przeżycia całkowitego, w mies. (95%CI)		HR (95%CI); p		RR (95%CI); p	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
ITT	CET+ standardowa chemioterapia*	412 (68,8%)	60 (35,0%)	19,9 (18,5; 21,3)	b.d.	0,93 (0,81; 1,07); p=0,31	b.d.	b.d.	1,17 (0,86; 1,59); p=0,32
	standardowa chemioterapia*	416 (69,4%)	51 (30,0%)	18,6 (16,6; 19,8)	b.d.				
z ocenionym genem KRAS	CET+ standardowa chemioterapia*	187 (67,5%)	b.d.	21,2 (b.d.)	b.d.	0,92 (0,74; 1,14); b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	standardowa chemioterapia*	180 (68,4%)	b.d.	20,0 (b.d.)	b.d.				
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	104 (60,5%)	b.d.	24,9 (b.d.)	b.d.	0,84 (0,64; 1,11); b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	standardowa chemioterapia*	115 (65,3%)	b.d.	21,0 (b.d.)	b.d.				
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	83 (79,0%)	b.d.	17,5 (b.d.)	b.d.	1,03 (0,74; 1,44); b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	standardowa chemioterapia*	65 (74,7%)	b.d.	17,7 (b.d.)	b.d.				

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

W zakresie punktu końcowego – przeżycie całkowite, nie wykazano istotnych statystycznie różnic, dla żadnej z omawianych populacji, pomiędzy cetuksymabem w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, a samą standardową chemioterapią.

Tabela 5. Przeżycie całkowite; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia; badania CRYSTAL i OPUS – dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego [AW-3].

Populacja		Liczba zgonów (%)		Mediana czasu przeżycia całkowitego, w mies. (95%CI)		HR (95%CI); p		RR (95%CI); p	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	242 (76,6%)	55 (67,1%)	23,5	22,8	0,80 (0,67; 0,95); p=0,001	0,86 (0,60; 1,22); p=0,385	0,93 (0,86; 1,01); p=0,07	0,92 (0,76; 1,12); p=0,38
	standardowa chemioterapia*	288 (82,3%)	71 (73,2%)	20	18,5				
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	b.d.	16,2	13,4	1,04 (0,83; 1,28); p=0,755	1,29 (0,87; 1,91); p=0,20	b.d.	b.d.
	standardowa chemioterapia*	b.d.	b.d.	16,7	17,5				

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

METAANALIZA

Metaanaliza w populacji chorych z dzikim typem genu KRAS wskazuje, że cetuksymab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią znacząco wydłużał przeżycie całkowite w porównaniu do samej chemioterapii: HR 0,81 (95% CI: 0,69; 0,95).

2. Przeżycie bez progresji choroby.

Tabela 6. Przeżycie bez progresji choroby; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia; badania CRYSTAL i OPUS [AW-3].

Populacja		Liczba pacjentów, u których wyst. progresja choroby (%)		Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby, w mies. (95%CI)		HR (95%CI); p	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
ITT	CET+standardowa chemioterapia*	298 (49,7%)	102 (60,4%)	8,9 (8,0; 9,5)	7,2 (5,6; 7,7)	0,85 (0,72; 0,99); p=0,048	0,93 (0,71; 1,23); p=0,617
	standardowa chemioterapia*	322 (53,8%)	102 (60,7%)	8,0 (7,6; 9,0)	7,2 (6,0; 7,8)		
z ocenionym genem KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	134 (48,4%)	69 (61,1%)	9,2 (b.d.)	7,3 (5,6; 8,1)	0,82 (0,64; 1,05); b.d.	0,93 (0,67; 1,30); p=0,661
	standardowa chemioterapia*	138 (52,5%)	74 (61,7%)	8,7 (b.d.)	7,2 (6,0; 7,8)		
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	76 (44,2%)	30 (49,2%)	9,9 (b.d.)	7,7 (7,1; 12,0)	0,68 (0,50; 0,94); b.d.	0,57 (0,36; 0,91); p=0,048
	standardowa chemioterapia*	95 (54,0%)	48 (65,8%)	8,7 (b.d.)	7,2 (5,6; 7,4)		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	58 (55,2%)	39 (75,0%)	7,6 (b.d.)	5,5 (4,0; 7,4)	1,03 (0,74; 1,44); b.d.	0,85 (0,72; 0,99); p=0,016
	standardowa chemioterapia*	43 (49,4%)	26 (55,3%)	8,1 (b.d.)	8,6 (6,5; 9,5)		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

W zakresie punktu końcowego – przeżycie bez progresji choroby, wykazano, że terapia z cetuksymabem w porównaniu do samej chemioterapii standardowej istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji choroby zarówno w populacji ITT (badanie CRYSTAL), populacji z genem KRAS typu dzikiego (badanie CRYSTAL i OPUS) oraz populacji z mutacją w genie KRAS (badanie OPUS).

Tabela 7. Przeżycie bez progresji choroby; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia; badania CRYSTAL i OPUS, dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego Van Cutsem 2009a [AW-3].

Populacja		Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby, w mies.		HR (95% CI); p	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	9,9	8,3	0,70 (0,56; 0,87); p=0,001	b.d.
	standardowa chemioterapia*	8,4	7,2		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	7,4	5,5	1,17 (0,89; 1,54); p=0,226	b.d.
	standardowa chemioterapia*	7,7	8,6		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

Dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego potwierdzają wcześniejsze wyniki świadczące o tym, że dodanie cetuksymabu do standardowej chemioterapii wpływa na wydłużenie przeżycia bez progresji choroby w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego.

METAANALIZA

W populacji ogólnej wykazano, że skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią standardową wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do samej chemioterapii: HR = 0,87 (95%CI: 0,87; 0,997), choć wynik jest bliski granicy istotności statystycznej.

Wśród pacjentów z genem KRAS typu dzikiego cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby: HR = 0,64 (95%CI: 0,50; 0,83) i wynik jest istotny statystycznie; wniosek taki wynika również z metaanalizy danych zawartych w abstrakcie konferencyjnym, gdzie hazard względny wyniósł 0,67 (95%CI: 0,55; 0,81) i również był istotny statystycznie.

W przypadku doniesienia konferencyjnego – w populacji pacjentów ze zmutowanym genem KRAS wartość hazardu względnego obliczona w wyniku metaanalizy wskazywała na bardziej korzystny efekt w grupie otrzymującej samą chemioterapię: HR = 1,30 (95%CI: 1,03; 1,64).

3. Całkowita odpowiedź na leczenie.

Tabela 8. Całkowita odpowiedź na leczenie; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia; badania CRYSTAL i OPUS [AW-3].

Populacja		Liczba pacjentów, u których wyst. całkowita odpowiedź na leczenie (%)		OR (95%CI)	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
ITT	CET+standardowa chemioterapia*	3 (0,5%)	2 (1,0%)	1,50 (0,17; 18,4)	2,00 (0,10; 118,69)
	standardowa chemioterapia*	2 (0,3%)	1 (0,6%)		
z ocenionym genem KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	2 (2,0%)	b.d.	0,70 (0,06; 6,26)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	3 (3,0%)		
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	2 (3,0%)	b.d.	2,44 (0,12; 145,96)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	1 (1,0%)		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	0 (0,0%)	b.d.	0,12 (0,01; 1,94)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	2 (4,0%)		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

W zakresie punktu końcowego – całkowita odpowiedź na leczenie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem dla żadnej z rozważanych populacji.

METAANALIZA

Przeprowadzenie metaanalizy danych nie doprowadziło do uzyskania istotnych statystycznie wyników świadczących o różnicach pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

4. Częściowa odpowiedź na leczenie.

Tabela 9. Częściowa odpowiedź na leczenie; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia, badania CRYSTAL i OPUS [AW-3].

Populacja		Liczba pacjentów, u których wyst. częściowa odpowiedź na leczenie (%)		OR (95%CI); p	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
ITT	CET+standardowa chemioterapia*	278 (46,4%)	75 (44,0%)	1,39 (1,10; 1,75); p=0,005	1,47 (1,10; 1,75); p=0,005
	standardowa chemioterapia*	230 (38,4%)	59 (35,0%)		
z ocenionym genem KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	52 (46,0%)	b.d.	1,32 (0,79; 2,23); p=0,291
	standardowa chemioterapia*	b.d.	47 (39,0%)		
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	35 (57,0%)	b.d.	2,43 (1,21; 4,89); p=0,013
	standardowa chemioterapia*	b.d.	26 (36,0%)		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	17 (33,0%)	b.d.	0,60 (0,27; 1,36); p=0,222
	standardowa chemioterapia*	b.d.	21 (45,0%)		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

W zakresie punktu końcowego – częściowa odpowiedź na leczenie, wykazano statystycznie istotną przewagę terapii skojarzonej z cetuksymabem nad samą chemioterapią standardową dla populacji ITT (badania CRYSTAL i OPUS) oraz dla populacji z genem KRAS typu dzikiego (badanie OPUS).

METAANALIZA

Wynik metaanalizy dla populacji ITT wskazuje na znamienne wyższą szansę wystąpienia częściowej odpowiedzi w grupie otrzymującej cetuksymab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii: OR = 1,41 (95%CI: 1,15; 1,73), wynik jest istotny statystycznie.

5. Ogólna odpowiedź na leczenie.

Tabela 10. Ogólna odpowiedź na leczenie; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia; badania CRYSTAL i OPUS [AW-3].

Populacja		Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (%) [95%CI]		OR (95CI); p	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
ITT	CET+standardowa chemioterapia*	281 (46,9%) [42,9; 51,0]	77 (46,0%) [38,0; 53,0]	1,40 (1,12; 1,77); p=0,004	1,52 (0,98; 2,36); p=0,064
	standardowa chemioterapia*	232 (38,7%) [34,8; 42,8]	60 (36,0%) [29,0; 44,0]		
z ocenionym genem KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	140 (50,5%) [b.d.]	54 (48,0%) [38,0; 57,0]	1,38 (0,98; 1,95); b.d.	1,31 (0,78; 2,21); p=0,307
	standardowa chemioterapia*	111 (42,2%) [b.d.]	50 (42,0%) [33,0; 51,0]		
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	102 (59,3%) [b.d.]	37 (61,0%) [47,0; 73,0]	1,91 (1,24; 2,93); b.d.	2,54 (1,24; 5,23); p=0,011
	standardowa chemioterapia*	76 (43,2%) [b.d.]	27 (37,0%) [26, 49]		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	38 (36,2%) [b.d.]	17 (33,0%) [20,0; 47,0]	0,80 (0,44; 1,45); b.d.	0,51 (0,22; 1,15); p=0,106
	standardowa chemioterapia*	35 (40,2%) [b.d.]	23 (49,0%) [34,0; 64]		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

W zakresie punktu końcowego – ogólna odpowiedź na leczenie, wykazano istotną statystycznie przewagę terapii z cetuksymabem nad samą chemioterapią standardową dla populacji ITT (badanie CRYSTAL) oraz populacji z genem KRAS typu dzikiego (badania CRYSTAL i OPUS).

Tabela 11. Odsetek ogólnych odpowiedzi; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia, badania CRYSTAL i OPUS, dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego Van Cutsem 2009a [AW-3].

Populacja		Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (%)		OR (95%CI); p	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	181 (57,3%)	47 (57,3%)	2,07 (1,52; 2,83); p<0,0001	2,55 (1,38; 4,72); p=0,003
	standardowa chemioterapia*	139 (39,7%)	33 (34,0%)		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	67 (31,3%)	26 (33,8%)	0,82 (0,54; 1,24); p=0,348	0,46 (0,23; 0,92); p=0,029
	standardowa chemioterapia*	66 (36,1%)	31 (52,5%)		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

Dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego potwierdzają wyniki wcześniejszych publikacji, świadczące o istotnej statystycznie przewadze terapii z cetuksymabem nad samą chemioterapią standardową w zakresie punktu końcowego – ogólna odpowiedź na leczenie dla populacji pacjentów z genem KRAS typu dzikiego (badania CRYSTAL i OPUS); wykazano także, że zastosowanie cetuksymabu u pacjentów z mutacją w genie KRAS powoduje zmniejszenie odsetka ogólnych odpowiedzi na leczenie (badanie OPUS).

METAANALIZA

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji z ocenianym genem KRAS cetuksymab stosowany wraz z chemioterapią istotnie zwiększał szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie: ilorazy szans obliczone dla tych dwóch populacji wyniosły odpowiednio 1,42 (95%CI: 1,16; 1,75) oraz 1,36 (95%CI: 1,02; 1,81). W populacji ogólnej wartość NNT wyniosła 12 (95%CI: 8; 28), a w populacji z ocenianym genem KRAS – 14 (95%CI: 7; 152).

W populacji z genem KRAS typu dzikiego cetuksymab skojarzony z chemioterapią istotnie zwiększał szansę odpowiedzi obiektywnej na leczenie w porównaniu do chemioterapii standardowej, a efekt ten był

wyraźniejszy niż w populacji ogólnej. Zależności te obserwowano w przypadku metaanalizy danych z publikacji pełnotekstowych, jak również z doniesienia konferencyjnego, wartości ilorazów szans wyniosły odpowiednio 2,06 (95%CI: 1,42; 2,98) oraz 2,16 (95% CI: 1,64; 2,85). W przypadku populacji z dzikim genem KRAS, zarówno w przypadku danych z publikacji pełnotekstowych, jak i doniesienia konferencyjnego wartość NNT wyniosła 6.

6. Choroba stabilna.

Tabela 12. Choroba stabilna, cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia, badania CRYSTAL i OPUS [AW-3].

Populacja		Liczba pacjentów z chorobą stabilną (%)		OR (95%CI)	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
ITT	CET+standardowa chemioterapia*	224 (37,4%)	67 (40,0%)	0,68 (0,54; 0,86)	0,80 (0,50; 1,25)
	standardowa chemioterapia*	280 (46,7%)	76 (45,0%)		
z ocenionym genem KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	46 (41,0%)	b.d.	1,07 (0,61; 1,86)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	47 (39,0%)		
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	19 (31,0%)	b.d.	0,65 (0,30; 1,40)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	30 (41,0%)		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	27 (52,0%)	b.d.	1,91 (0,79; 4,63)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	17 (36,0%)		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

W zakresie punktu końcowego – choroba stabilna, terapia z zastosowaniem cetuksymabu, w porównaniu do samej chemioterapii standardowej, wpływała na zmniejszenie odsetka pacjentów z chorobą stabilną dla populacji ITT (badanie CRYSTAL).

METAANALIZA

Metaanaliza częstości choroby stabilnej wskazuje na mniejszy jej udział w grupie otrzymującej cetuksymab skojarzony z chemioterapią: OR = 0,70 (95%CI: 0,57; 0,86), wynik ten jest istotny statystycznie. Współczynnik NNT wyniósł 12 (95%CI: 8; 25).

7. Kontrola choroby.

Tabela 13. Odsetek kontroli choroby, cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia, badania CRYSTAL i OPUS [AW-3].

Populacja		Liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową oraz chorobą stabilną (%) [95%CI]		OR (95%CI)	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
ITT	CET+standardowa chemioterapia*	505 (84,3%)	144 (85,0%) [79; 90]	0,91 (0,66; 1,27)	1,36 (0,74; 2,52)
	standardowa chemioterapia*	512 (85,5%)	136 (81,0%) [74; 87]		
z ocenionym genem KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	100 (89,0%) [81; 94]	b.d.	1,82 (0,83; 4,15)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	97 (81,0%) [73; 87]		
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	56 (92,0%) [82; 97]	b.d.	3,14 (1,004; 11,64)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	57 (78,0%) [67; 87]		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	44 (85,0%) [72; 93]	b.d.	0,96 (0,27; 3,35)
	standardowa chemioterapia*	b.d.	40 (85,0%) [72; 94]		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

W zakresie punktu końcowego – kontrola choroby, terapia z zastosowaniem cetuksymabu, w porównaniu do samej standardowej chemioterapii, wpływała na zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową oraz chorobą stabilną w populacji z genem KRAS typu dzikiego (badanie OPUS).

METAANALIZA

Iloraz szans uzyskany w metaanalizie wyniósł 1, wskazując na brak różnic w odsetku kontroli choroby pomiędzy pacjentami otrzymującymi chemioterapię wraz z cetuksymabem a tymi otrzymującymi wyłącznie chemioterapię.

8. Czas trwania odpowiedzi.

Czas trwania odpowiedzi w badaniu OPUS był dla populacji ITT wyższy w grupie otrzymującej cetuksymab wraz z chemioterapią, jego mediana wyniosła 9,0 miesiąca, w porównaniu do mediany 5,7 miesiąca dla grupy kontrolnej. Brak danych na temat istotności statystycznej tego wyniku.

9. Operacje przerzutów z intencją wyleczenia.

Tabela 14. Odsetek resekcji R0; cetuksymab + chemioterapia vs chemioterapia, badania CRYSTAL i OPUS [AW-3].

Populacja		Liczba resekcji RO (%)		OR (95%CI); p	
		CRYSTAL	OPUS	CRYSTAL	OPUS
ITT	CET+standardowa chemioterapia*	29 (4,8%)	8 (4,7%)	3,02 (1,45; 6,27); p = 0,002	2,04 (0,60; 6,90); p = 0,2529
	standardowa chemioterapia*	10 (1,7%)	4 (2,4%)		
z ocenionym genem KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	standardowa chemioterapia*	b.d.	b.d.		
z genem KRAS typu dzikiego	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	6 (9,8%)	b.d.	2,55 (0,61; 10,64); p = 0,2004
	standardowa chemioterapia*	b.d.	3 (4,1%)		
z mutacją w genie KRAS	CET+standardowa chemioterapia*	b.d.	1 (1,9%)	b.d.	0,90 (0,06; 14,84); p = 0,9424
	standardowa chemioterapia*	b.d.	1 (2,1%)		

* w badaniu CRYSTAL chemioterapia FOLFIRI, w badaniu OPUS chemioterapia FOLFOX-4

W zakresie punktu końcowego – operacje przerzutów z intencją wyleczenia, w populacji ITT odnotowano większy odsetek resekcji z intencją wyleczenia wśród pacjentów przyjmujących terapię z cetuksymabem w porównaniu do tych otrzymujących standardową chemioterapię (badanie CRYSTAL).

METAANALIZA

Wynik metaanalizy wskazuje na znamienne, blisko 3-krotne zwiększenie szansy resekcji z intencją wyleczenia w przypadku stosowania cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią w stosunku do samej chemioterapii: OR = 2,72 (95%CI: 1,45; 5,10) i wynik ten jest istotny statystycznie. Współczynnik NNT wyniósł 34 (95% CI: 20; 100).

10. Jakość życia.

Oceny jakości życia dokonano w populacji badania CRYSTAL, a wyniki przedstawiono w dwóch doniesieniach konferencyjnych. Pierwsze z nich opisuje jakość życia w populacji ogólnej [AW-8], drugie [AW-9] w subpopulacji pacjentów z genem KRAS typu dzikiego. Ocenę jakości życia w obu doniesieniach przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz ten składa się z 30 pytań oceniających różne aspekty życia pacjenta z chorobą nowotworową. Obejmuje on 5 funkcjonalnych skal (fizyczną, czynności, emocje, społeczną, funkcje poznawcze) oraz 3 skale objawów, a także skalę oceniającą ogólny stan zdrowia. Na większość pytań pacjent odpowiada, używając 4 punktowej skali (od braku efektu do jego maksymalnego natężenia). Niższy wynik określa lepsze funkcjonowanie; w przypadku skali ogólnego stanu zdrowia występuje odwrotna zależność – wyższy wynik określa lepszy stan zdrowia. Pacjenci zostali poddani ocenie na początku badania, co każde 8 tygodni leczenia oraz na końcu badania, przy ostatecznej ocenie stanu choroby. Analiza skupiła się głównie na części kwestionariusza oceniającej zmiany ogólnego stanu zdrowia - skala GHS (*Global Health Status*) oraz funkcjonowania społecznego – skala SF (*Social Functioning*).

W obu doniesieniach częstość wypełniania formularza była podobna pomiędzy badanymi grupami. W przypadku populacji ogólnej, nie wykazano istotnych zmian w jakości życia, ocenionej za pomocą skal GHS oraz SF. Podobnie w przypadku populacji z genem KRAS typu dzikiego, zmiany w obu tych skalach nie były istotne. W przypadku porównania obu grup (z cetuksymabem w połączeniu ze standardową chemioterapią, oraz samą chemioterapią) w każdym z okresów w którym oceniano jakość życia, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy tymi grupami w populacji ITT, za wyjątkiem występowania wymiotów/nudności, które były statystycznie istotne na korzyść cetuksymabu w 16, 32 oraz w tygodniu 40. W przypadku subpopulacji z genem KRAS typu dzikiego, w grupie otrzymującej cetuksymab również odnotowano mniejszą liczbę raportowanych wymiotów/nudności, nie były to jednak wyniki znamienne statystycznie, natomiast wyniki dla duszności oraz zmian w skali funkcjonowania fizycznego były istotnie lepsze w grupie otrzymującej samą chemioterapię.

Wyniki metaanalizy Liu 2008 [AW-13], omówionej w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Metaanaliza objęła badania zarówno w I jak i II linii leczenia, a także chemioterapię skojarzoną z kapecytabiną. Wykazała ona, że terapia oparta na cetuksymabie skutkuje istotną poprawą w przeżyciu bez progresji (HR 0,68; 95%CI: 0,63; 0,73); p = 0,001. Podobne wyniki uzyskano w przypadku ogólnego przeżycia (HR 0,90; 95%CI: 0,81; 1,00); p = 0,056. Również odsetek ogólnych odpowiedzi był istotnie wyższy w grupie z terapią skojarzoną z cetuksymabem (OR 2,19; 95%CI: 1,30; 3,68), w porównaniu do terapii bez cetuksymabu.

4.1.3. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa cetuksymabu przeprowadzono tylko w oparciu o randomizowane badania kliniczne, nie odniesiono się do informacji z badań obserwacyjnych.

Włączono 3 badania z randomizacją: CRYSTAL [AW-5] i OPUS [AW-6], uwzględnione w analizie skuteczności klinicznej, oraz dodatkowo próbę COIN [AW-7], dla której dostępne były wyniki wstępne dotyczące częstości działań niepożądanych w okresie 12 tygodni. Łącznie w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 1845 chorych, 872 w grupie cetuksymabu i 973 w kontroli.

Uwzględniając wszystkie stopnie ciężkości najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniu OPUS były: choroby tkanki skórnej i podskórnej (90%) oraz choroby przewodu pokarmowego (78%) w grupie leczonej terapią skojarzoną cetuksymabem z FOLFOX-4, natomiast w grupie schematu FOLFOX-4 były to choroby przewodu pokarmowego (73%) oraz mielotoksyczność (71%). W publikacji Adams 2009 najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniach od 1 do 4 były: apatia (89%), wysypka skórna (85%) i neuropatia obwodowa (75%) w grupie leczenia skojarzonego, natomiast w grupie samej chemioterapii: apatia (77%), neuropatia obwodowa (76%) oraz biegunka (57%). W badaniu CRYSTAL nie podano szczegółowych informacji na temat liczby działań niepożądanych bez względu na stopień ciężkości.

Tabela 15. Zestawienie częstości występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości (w przypadku danych z więcej niż 1 badania podano wyniki metaanalizy) [AW-3].

Działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4.	RR (95% CI)	Istotność statystyczna*	NNH	Źródło
Ogółem	1,33 (1,08; 1,62)	tak	6	CRYSTAL, OPUS(NS), COIN
Reakcje skórne	73,85 (18,39; 296,26)	tak	6	CRYSTAL, OPUS
Reakcje związane z wlewem	7,00 (0,49; 100,55)	nie	nd	CRYSTAL, OPUS(NS)
Neutropenia	1,12 (0,96; 1,30)	nie	nd	CRYSTAL(NS), OPUS(NS), COIN(NS)
Leukopenia	1,34 (0,91; 1,98)	nie	nd	CRYSTAL(NS), OPUS(NS)
Biegunka	1,50 (1,16; 1,94)	tak	22	CRYSTAL, OPUS(NS), COIN(NS)
Zmęczenie	1,18 (0,75; 1,86)	nie	nd	CRYSTAL(NS), OPUS(NS)
Wysypka	46,25 (11,28; 189,68)	tak	11	CRYSTAL, OPUS, COIN
Trombocytopenia	1,73 (0,55; 5,45)	nie	nd	OPUS

Działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4.	RR (95% CI)	Istotność statystyczna*	NNH	Źródło
Zespół ręka-stopa	7,33 (1,61; 33,42)	tak	29	OPUS, COIN
Obwodowa neuropatia czuciowa	0,51 (0,21; 1,20)	nie	nd	OPUS(NS), COIN(NS)
Anemia	1,48 (0,46; 4,82)	nie	nd	OPUS
Wymioty	1,10 (0,70; 1,72)	nie	nd	CRYSTAL(NS), COIN(NS)
Trądzikowate zapalenie skóry	65,22 (6,77; 632,00)	tak	19	CRYSTAL
Wysypka trądzikopodobna	195,65 (20,48; 1880,42)	tak	7	CRYSTAL
Sepsa neutropeniczna/ gorączka neutropeniczna	1,30 (0,72; 2,34)	nie	nd	CRYSTAL(NS), COIN(NS)
Apatia	2,79 (1,51; 5,12)	tak	8	COIN

* dla żadnego z wyników nie podano wartości liczbowej p; nd – nie dotyczy; NS – wynik nie istotny statystycznie

Częstość występowania zgonów oceniono we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa. W badaniu COIN podano wstępne wyniki dotyczące śmiertelności 60-dniowej, natomiast w badaniu CRYSTAL okres obserwacji wynosił 42 miesiące, a w badaniu OPUS 21 miesięcy.

We badaniach CRYSTAL i COIN większy odsetek zgonów odnotowano w grupie chemioterapii standardowej, natomiast w badaniu OPUS w grupie terapii cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią standardową.

Uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia zgonu wynosi 1,01 (95% CI: 0,93; 1,09). Wynik nie jest istotny statystycznie i wskazuje na brak istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy grupami.

W badaniu COIN oceniono także częstość występowania zgonów związanych ze stosowanym leczeniem podczas 60 dni terapii. W badaniach CRYSTAL i OPUS nie odnotowano przypadków zgonów związanych ze stosowaniem cetuksymabu.

W obu badanych grupach odsetki zgonów związanych z leczeniem osiągnęły podobną wartość i wyniosły 1%. Ryzyko względne wystąpienia zgonów związanych z leczeniem obliczone dla danych z badania COIN wynosi 1,00 (95% CI: 0,13; 7,50), co wskazuje na brak istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy grupami.

Skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią powoduje znamienne zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości w porównaniu do samej chemioterapii.

Zwiększone jest, prawie 74-krotnie, ryzyko względne wystąpienia reakcji skórnych, ocenianych jako złożony punkt końcowy. Częstość występowania toksyczności skórnych, analizowanych jako proste punkty końcowe, takich jak wysypka, trądzikowate zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, zespół ręka-stopa jest znamienne wyższa w grupie cetuksymabu w porównaniu do kontroli. Skojarzenie chemioterapii z cetuksymabem powoduje także istotne zwiększenie ryzyka biegunki w 3. lub 4. stopniu oraz apatii w 3. lub 4. stopniu.

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie ocenianych interwencji analizując częstości reakcji związanych z wlewem leku, wymiotów, neutropenii, leukopenii, trombocytopenii, sepsy neutropenicznej/gorączki neutropenicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, anemii, zmęczenia, oraz zgonów związanych z leczeniem i zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono 3 przeglądy systematyczne opisujące bezpieczeństwo cetuksymabu. Dotyczyły one zbiorczo różnych populacji chorych, linii leczenia i komparatorów. Ich wyniki są zgodne z wnioskami płynącymi z analizy klinicznej. W jednej z publikacji, na podstawie metaanalizy 7 badań RCT wykazano ponad dwukrotnie wyższą szansę wystąpienia działań niepożądanych 3 i 4 stopnia w grupie otrzymującej chemioterapię skojarzoną z cetuksymabem w porównaniu do samej chemioterapii. U chorych leczonych cetuksymabem istotnie częściej występowała także wysypka trądzikopodobna (OR 51,37) oraz inne toksyczności skórne (OR 5,86) a także biegunka (OR 1,64) i neutropenia (OR 1,21). Kolejny z przeglądów dotyczył oceny toksyczności skórnych, na podstawie metaanalizy 2 badań RCT stwierdzono, że ryzyko wystąpienia wysypki skórnej powyżej 3 stopnia było prawie 22 razy wyższe w grupie cetuksymabu w monoterapii porównaniu z kontrolą. Trzecie z opracowań dotyczyło oceny częstości hipokaliemii.

Zaobserwowano w nim (metaanaliza 3 badań RCT), że cetuksymab znamienne zwiększał ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w 3 i 4 stopniu ciężkości (OR = 1,81).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego, omówiona w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które występują u ponad 80% pacjentów, hipomagnezemia, która występuje u ponad 10% pacjentów i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, które występują z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami u ponad 10% pacjentów i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): hipomagnezemia, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych – AspAT, AlAT i fosfatazy zasadowej, reakcje skórne, łagodne i umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, umiarkowane zapalenie błon śluzowych, mogące prowadzić do krwawienia z nosa.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): odwodnienie, w szczególności po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej, hipokalcemia i jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała, bóle głowy, zapalenie spojówek, biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego.

Reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego. Łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego są bardzo częste i obejmują objawy takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub duszność, występujące wkrótce po podaniu cetuksymabu we wlewie, zwłaszcza przy pierwszym wlewie cetuksymabu. Często mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, rzadko kończące się zgonem. Reakcje te zwykle pojawiają się w czasie pierwszego wlewu cetuksymabu i do 1 godziny po jego zakończeniu, ale mogą wystąpić po kilku godzinach lub w czasie następnych infuzji. Chociaż wywołujący je mechanizm nie został poznany, niektóre z tych reakcji mogą mieć podłoże anafilaktyczne lub anafilaktyczne i mogą obejmować objawy takie jak skurcz oskrzeli, pokrzywka, zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, utrata przytomności lub wstrząs. W rzadkich przypadkach występowała dusznica bolesna, zawał serca lub zatrzymanie serca.

Reakcje skórne. Reakcje skórne mogą występować u ponad 80% pacjentów. Zwykle są to wysypki podobne do trądziku i (lub) rzadziej świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie lub zaburzenia paznokci (np. zanokcica). W przybliżeniu 15% reakcji skórnych ma charakter ciężki, włączając pojedyncze przypadki martwicy skóry. Większość reakcji skórnych występuje w czasie pierwszych trzech tygodni leczenia. Zwykle ustępują bez następstw po zaprzestaniu leczenia, jeżeli przestrzegane są zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania. Zgodnie z NCI-CTC reakcje skórne stopnia 2. charakteryzują się wysypką obejmującą do 50% powierzchni ciała, podczas gdy reakcje stopnia 3. występują co najmniej na połowie powierzchni ciała. Zmiany skórne wywoływane przez cetuksymab mogą predysponować pacjentów do nadkażeń (np. *S. aureus*), które mogą prowadzić do dalszych powikłań, np. zapalenia tkanki łącznej, róży lub - potencjalnie - kończących się zgonem, gronkowcowego zespołu oparzonej skóry lub posocznicy.

Leczenie skojarzone. W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapeutykami należy zapoznać się również z informacją dotyczącą danego leku. W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego współczynnika powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica, w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią. Po zastosowaniu produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem we wlewie częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stopa były większe niż w przypadku zastosowania 5-fluorouracylu we wlewie.

Wyniki przeglądu systematycznego Cao 2009 [AW-15]

Na podstawie 3 włączonych badań RCT porównujących cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią, stwierdzono że ryzyko wystąpienia hipokaliemii stopnia 3. i 4. było istotnie wyższe w grupie otrzymującej cetuksymab: OR = 1,81 (95% CI: 1,12; 2,93).

Wyniki przeglądu systematycznego Su 2009 [AW-16]

Na podstawie analizy badań z randomizacją stwierdzono, że pacjenci otrzymujący cetuksymab mieli istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia wysypki skórnej powyżej 3 stopnia w porównaniu z kontrolą: RR = 21,8 (95% CI: 6,9; 68,8), $p < 0,001$.

4.1.4. Inne odnalezione informacje

4.1.4.1. Skuteczność kliniczna

Metaanaliza 17 badań klinicznych dotyczących cetuksymabu, Liu 2009 [AW-12]

Nie zanotowano istotnej poprawy PFS (HR=0,83; 95%CI: 0,78-0,88), OS (HR: 0,89; 95%CI: 0,84-0,95) oraz ORR w grupie cetuksymabu (OR 1,39; 95%CI: 1,22-1,58).

W analizie subpopulacji chorych z rakiem jelita grubego leczonych cetuksymabem, stwierdzono istotną poprawę PFS (HR=0,72; 95%CI: 0,66-0,78), OS (HR=0,90; 95%CI: 0,81-1,00) i ORR (HR=1,36, 95%CI: 1,15-1,60).

W przypadku subpopulacji chorych z rakiem głowy i szyi, zanotowano istotną poprawę PFS (HR=0,63; 95%CI: 0,54-0,73), OS (HR=0,78; 95%CI: 0,67; 0,91) i ORR (1,57; 95%CI: 1,15-2,16).

Obserwowano wzrost częstości toksyczności 3. i 4. stopnia (OR=1,84), działań niepożądanych związanych ze skórą (OR=31,80), wysypki (OR=30,14) oraz hipomagnezemia (OR=6,72) w grupie cetuksymabu.

4.1.4.2. Bezpieczeństwo

Wyniki przeglądu Hoag 2009 [AW-11]

Na podstawie analizy badań klinicznych stwierdzono, że podawanie cetuksymabu wiąże się ze wzrostem częstości działań niepożądanych związanych z płucami, nie ma jednak wystarczających dowodów, żeby ograniczyć jego stosowanie ze względu na te działania. Szczególną uwagę, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w obrębie płuc, należy zwrócić na pacjentów przyjmujących cetuksymab, ze śródmiąższowymi chorobami płuc, i takich z drobnokomórkowym rakiem płuc, w szczególności poddawanych radioterapii.

4.2. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

4.2.1. Metodologia oceny

Do wniosku dołączono analizę ekonomiczną wykonaną [REDAKTOWANE]

Celem analizy była ocena opłacalności leku Erbitux® (cetuksymab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią standardową w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, wykazującego ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego, u chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby, u których potencjalnie możliwe będzie ich usunięcie po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej, a guz pierwotny został usunięty lub jest możliwe jego usunięcie.

Analiza została opracowana z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (NFZ), przyjęto horyzont dożywności, uzyskany na drodze ekstrapolacji istotnych klinicznie punktów końcowych poza horyzont badań klinicznych stanowiących źródło danych pierwotnych.

Przeprowadzono następujące porównania strategii leczenia pierwszej linii mCRC:

- Cetuksymab + FOLFIRI vs FOLFIRI
- Cetuksymab + FOLFOX vs FOLFOX
- Cetuksymab + (FOLFOX lub FOLFIRI) vs (FOLFOX lub FOLFIRI): wariant mieszany, uwzględniający częstość stosowania obu schematów chemioterapii pierwszej linii w Polsce.

W analizie zaadaptowano farmakoekonomiczny model Markowa, wykorzystany w przygotowanym dla NICE raporcie HTA dla cetuksymabu. Jest to model deterministyczny, symulujący progresję choroby oraz przeżycie pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego począwszy od leczenia pierwszej linii aż do zgonu, został skonstruowany w programie *TreeAge*. Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni, zgodnie ze schematem stosowania leków w pierwszej linii. Model został skonstruowany jako dożywności. W wariacie podstawowym horyzont wynosi 1200 cykli (około 23 lata), przy czym dodatkowym warunkiem terminacji modelu jest osiągnięcie wieku 80 lat (założono, że maksymalne przeżycie pacjentów z mCRC nie przekracza 80 lat).

Parametry modelu podzielono na następujące kategorie: koszty i zużyte zasoby, użyteczności stanów zdrowia, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami oraz pozostałe (dyskontowanie, horyzont modelu, charakterystyki pacjentów, założenia dotyczące długości, schematów leczenia itp.). Dane dotyczące leczenia pierwszej linii pochodzą przede wszystkim z dwóch badań RCT *CRYSTAL* i *OPUS*.

Podstawową jednostkę wyników zdrowotnych stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku dodania cetuksymabu do chemioterapii pierwszej linii raka jelita grubego. Dodatkową miarą wyniku zdrowotnego w analizie były zyskane lata życia (LYG).

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (w analizie wrażliwości koszty i wyniki zdrowotne: 5%; koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0% a także brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych).

DANE WEJŚCIOWE DO MODELU

I. Prawdopodobieństwa zdarzeń:

1. Przeżycie bez progresji i przeżycie całkowite w pierwszej linii leczenia (na podstawie badań *CRYSTAL* i *OPUS*).

Mediany przeżycia bez progresji [mies]:

- CET+FOLFIRI vs FOLFIRI – populacja ITT: 8,9 vs 8,0 (HR 0,85; 95% CI: 0,72; 0,99; p=0,048);
- CET+FOLFIRI vs FOLFIRI – populacja z genem KRAS typu dzikiego (na podstawie pełnotekstowej publikacji):
9,9 vs 8,7 (HR 0,68; 95% CI: 0,50; 0,94; p=0,02);
- CET+FOLFIRI vs FOLFIRI – populacja z genem KRAS typu dzikiego (na podstawie doniesienia konferencyjnego):
9,9 vs 8,4 (HR 0,696; 95% CI: 0,558; 0,867; p=0,0012);
- CET+FOLFIRI vs FOLFIRI – populacja z genem KRAS typu dzikiego z przerzutami ograniczonymi do wątroby (na podstawie niepublikowanych danych zaczerpniętych z raportu dla cetuksymabu złożonego w NICE): 14,6 vs 9,5 (HR 0,4372; 95% CI: 0,321; 1,635; p=0,4372);
- CET+FOLFOX vs FOLFOX – populacja ITT : 7,2 vs 7,2 (HR 0,931; 95% CI: 0,705; 1,230; p=0,6170);
- CET+FOLFOX vs FOLFOX – populacja z genem KRAS typu dzikiego (na podstawie pełnotekstowej publikacji):
7,7 vs 7,2 (HR 0,570; 95% CI: 0,358; 0,907; p=0,0163);
- CET+FOLFOX vs FOLFOX – populacja z genem KRAS typu dzikiego (na podstawie doniesienia konferencyjnego): 8,3 vs 7,2 (HR 0,567; 95% CI: 0,375; 0,856; p=0,0064).

2. Odsetki resekcji przerzutów do wątroby.

- a) pacjenci leczeni cetuksymabem – 43% populacji z genem KRAS typu dzikiego;
- b) pacjenci leczeni wyłącznie FOLFIRI lub FOLFOX – 22% w grupie FOLFOX i 9% w ramieniu FOLFIRI.

3. Prawdopodobieństwo niepowodzenia resekcji przerzutów do wątroby

Prawdopodobieństwo niepowodzenia resekcji (tj. nie osiągnięcia R0) – 30%.

4. Przeżycie i nawrót choroby po skutecznej resekcji przerzutów do wątroby

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 48,7 miesięcy, progresja choroby występuje u 80% pacjentów. Odsetki 5 i 10-letniego przeżycia całkowitego wynoszą 33% i 23%, a odsetki przeżycia bez nawrotu choroby – odpowiednio 22% i 17%. Mediana przeżycia całkowitego wynosi natomiast 39 miesięcy.

5. Przeżycie i progresja choroby po nieskutecznej resekcji przerzutów do wątroby

Ryzyko progresji i zgonu u chorych z nieskuteczną resekcją R0 modelowano poprzez krzywe przeżycia bez progresji dopasowane na podstawie danych z badań, aż do momentu wystąpienia jednego z tych zdarzeń.

6. Przeżycie i progresja choroby w drugiej linii leczenia (na podstawie badań GERCOR, Rottenberg 2003 i Scartozzi 2005)

Odsetki odpowiedzi uzyskiwane w poszczególnych schematach chemioterapii drugiej linii wynoszą 15% w grupie stosującej FOLFOX-6 w 2 linii i 4% w grupie leczonej FOLFIRI w 2 linii. Mediana przeżycia bez progresji podczas leczenia 2 linii wynosi odpowiednio: 4,2 mies. oraz 2,5 mies.

7. Przeżycie i progresja choroby w trzeciej linii leczenia

Mediana przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej wyłącznie leczenie objawowe wynosi 4,6 miesięcy.

II. Ocena kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego przerzutującym do wątroby, ponoszone przez płatnika w ramach finansowania chemioterapii standardowej w scenariuszach z i bez udziału cetuksymabu (Erbix). Koszty te oszacowano dla kolejnych linii aktywnego leczenia oraz optymalnego leczenia paliatywnego (BSC) prowadzonego do zgonu pacjenta.

1. Identyfikacja i pomiar zużytych zasobów oraz ustalenie kosztów jednostkowych

a) Erbix

W modelu przyjęto rzeczywiste zużycie leku na podstawie badań klinicznych. Wartości te w badaniach *CRYSTAL* i *OPUS* wyniosły w pierwszym tygodniu 400 mg/m² i w kolejnych tygodniach odpowiednio 226,6 mg/m² i 224,7 mg/m². W obliczeniach przyjęto, że przeciętna powierzchnia ciała leczonych pacjentów wynosi 1,75 m². W wariacie podstawowym analizie przyjęto konserwatywną metodę kalkulacji zużycia cetuksymabu, opartą na przeliczeniu podanej ilości leku na pełne fiołki. Zgodnie z rekomendacją brytyjską w modelu przyjęto także, że terapia cetuksymabem nie może być dłuższa niż 16 tygodni. Po tym okresie pacjenci powinni zostać poddani ocenie możliwości wykonania resekcji przerzutów do wątroby.

Cetuksymab aktualnie znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (*NFZ 66/2009*). Wycena punktowa za 1 mg leku wynosi 0,8988 punktu rozliczeniowego. Cena punktu rozliczeniowego dla substancji czynnych stosowanych w chemioterapii wg informatora NFZ w 2009 wynosi 10,00 PLN. Stąd koszt 1 mg cetuksymabu w analizie wynosi **8,988 PLN**.

b) Chemioterapia standardowa

W analizie uwzględnione zostały dwie linie leczenia chemioterapeutykami (FOLFIRI lub FOLFOX-4) oraz optymalne leczenie objawowe (do końca życia) u pacjentów nie odpowiadających lub nietolerujących chemioterapii.

FOLFIRI (cykl 14-dniowy) – irynotekan (180 mg/m² we wlewie 1,5-godzinny w dniu 1), folian wapnia (400 mg/m² we wlewie 2-godzinny w dniu 1) oraz 5-fluorouracyl (400 mg/m² we wlewie i.v. bolus i następnie 2400 mg/m² we wlewie 46-godzinny w dniu 1).

FOLFOX-4 (cykl 14-dniowy) – oksaliplatyna (85 mg/m² w dniu 1), wolinian wapnia (200 mg/m² we wlewie 2-godzinny w dniu 1 i 2) oraz 5-fluorouracyl (400 mg/m² we wlewie i.v. bolus i następnie 600 mg/m² we wlewie 22-godzinny w dniu 1 oraz 2).

Rzeczywiste zużycie leków stosowanych w 1 linii leczenia na podstawie danych pierwotnych pochodzących z badań *CRYSTAL* i *OPUS* (rzeczywiste zużycie chemioterapeutyków było niższe niż dawki zalecane, co mogło być spowodowane np. wystąpieniem działań niepożądanych. Jedynie preparat wspomagający – folinian wapnia – został podany wszystkim pacjentom w maksymalnej przewidzianej ilości).

Wycenę substancji stosowanych w chemioterapii 1 i 2 linii leczenia raka jelita grubego oparto na aktualnym katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w którym koszt jednostkowy oksaliplatyny, irynotekanu, fluorouracylu oraz folinianu wapnia to odpowiednio 1 PLN/mg, 4 PLN/mg, 0,016 PLN/mg i 0,313 PLN/mg.

c) Hospitalizacja celem podania chemioterapii

Uwzględnionym w modelu schematom chemioterapii, zarówno w przypadku FOLFIRI, jak i FOLFOX-4 odpowiadają 3 dni hospitalizacji (dzień 1., 2. i 8.), jeżeli podawane są z cetuksymabem, albo 2 dni hospitalizacji celem ich podania (bez cetuksymabu – dzień 1. i 2.) w ciągu 14-dniowego cyklu, czyli na każdy tygodniowy cykl modelu przypada odpowiednio 1,5 i 1 osobodni.

Koszt osobodnia hospitalizacji onkologicznej (zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia) wyceniony jest na 11 punktów rozliczeniowych, co daje całkowity koszt 561,00 PLN za osobodzień.

d) Zabieg resekcji przerzutów do wątroby

W obliczeniach przyjęto, że [REDAKTOWANE] zabiegów rozliczane jest w ramach [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Pozostała część zabiegów może się sprowadzać do zastosowania innych, mniej kosztownych procedur, np.:

nieanatomiczna resekcja wątroby (), termoablacja zmiany () kriodestrukcja zmiany, czy dewaskularyzacja guza nowotworowego wątroby, i w związku z tym, mogą one być rozliczone w obrębie (). Stąd jednorazowy koszt zabiegu w analizie podstawowej wynosi średnio ()

e) Działania niepożądane

Do obliczenia średniego kosztu leczenia danego typu działania niepożądanego niezbędne były także przeciętne długości hospitalizacji. Dane te zaczerpnięto z analizy dla NICE, a pochodziły one z baz danych brytyjskiego systemu *health related groups (HGR)*, odpowiadającemu polskiemu systemowi JGP (3,17 dnia).

W obliczeniach zużycia zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych uwzględniono, oprócz długości hospitalizacji, dodatkowo zużycie leków przeciwwymiotnych (ondansetron) i leczenie wspomagające przy neutropenii (filgrastim), zgodnie z dawkowaniem zalecanym w charakterystykach wymienionych produktów leczniczych, które doliczono do kosztów osobodnia hospitalizacji odpowiednio z powodu zaburzeń w obrębie układu pokarmowego i ciężkich infekcji lub zakażeń. Korzystając z wyników badania Limat 2006, przyjęto, że 2,3% wszystkich pacjentów z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi otrzyma za każdym razem standardową ilość koncentratu krwinek czerwonych (2 jednostki), a 9,4% erytropoetynę.

Dla działań niepożądanych nie wymagających hospitalizacji dobrano odpowiednie świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W przypadku zdarzeń wymagających hospitalizacji pacjentom dopasowano właściwą grupę wg systemu JGP.

Wszystkim świadczeniom ambulatoryjnym związanym z leczeniem działań niepożądanych przyporządkowano świadczenie „porada specjalistyczna” o wartości 4 punktów rozliczeniowych. Różnym kategoriom działań niepożądanych przypisano świadczenia w poradni właściwego typu, a w przypadku wątpliwości, przyjmowano, że realizowane świadczenie jest z zakresu onkologii (średnia cena punktu wyniosła od 8,29 do 9,94 PLN).

Koszt jednej wizyty specjalistycznej związanej z ambulatoryjnym leczeniem działań niepożądanych zawiera się w granicach (). Koszt wizyty nie zawiera jednak kosztów ewentualnej dalszej farmakoterapii w trybie ambulatoryjnym.

Koszt osobodnia leczenia nudności i wymiotów wynosi () koszt leczenia infekcji związanych z neutropenią to (), a koszt leczenia pozostałych działań niepożądanych ()

Uzyskane wartości to koszt ambulatoryjnego leczenia jednego działania niepożądanego mieszczący się w granicach () oraz koszt leczenia szpitalnego wynoszący w zależności od kategorii zdarzenia ()

f) Badania diagnostyczne

Przyjęty w analizie koszt jednego badania tomograficznego () a koszt badania genetycznego w celu identyfikacji statusu genu KRAS – ()

g) Optymalne leczenie objawowe i opieka terminalna (paliatywna)

Średni pobyt w hospicjum stacjonarnym trwa 19,0 dnia, średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dnia, a na jednego pacjenta leczonego ambulatoryjnie przypada 3,5 wizyty w poradni w ciągu jednego roku. W przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie w poradni medycyny paliatywnej oraz pozostających w hospicjum domowym uwzględniono dodatkowo zużycie leków przeciwbólowych (w hospicjum stacjonarnym są one wliczone w koszt pobytu).

Na podstawie publikacji Mucha 2003 oceniono udział czasowy leczenia z zastosowaniem preparatów z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej WHO, wyrażony w osobodniach danej terapii. Wszyscy pacjenci leczeni przeciwbólowo w hospicjum otrzymywali przez cały czas niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub paracetamol, średnio 34,1% czasu pobytu leczenia byli dodatkowo tramadolem, przez średnio 50,4% czasu pobytu otrzymywali morfinę, a przez 31,3% – preparaty zawierające fentanyl.

III. Użyteczności stanów zdrowia

1. Użyteczność w pierwszej linii leczenia – **0,77** (SD = 0,22).
2. Użyteczność w drugiej linii leczenia – **0,73**
3. Użyteczność w trzeciej linii leczenia – **0,68** (BSC).
4. Użyteczność po całkowitej resekcji przerzutów – **0,80**

5. Użyteczność po nieskutecznej resekcji przerzutów – **0,77**

IV. Udziały schematów FOLFOX i FOLFIRI

Na podstawie danych uzyskanych od ekspertów obliczono, że około **60%** chorych leczonych jednym ze schematów FOLFIRI lub FOLFOX otrzymuje chemioterapię **FOLFOX**, a **40%** - **FOLFIRI**.

4.2.2. Efektywność kosztowa

Tabela 16.

		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

A. Wariant mieszany (40% pacjentów z kohorty otrzymuje cetuksymab/FOLFIRI zamiast FOLFIRI, 60% otrzymuje cetuksymab/FOLFOX zamiast FOLFOX):

Największy wzrost wskaźnika ICER względem wariantu podstawowego zaobserwowano przy założeniu krótkiego horyzontu czasowego analizy – zgodnego z maksymalną obserwacją w badaniach *CRYSTAL* i *OPUS* (wzrost ICER o 84%) oraz wynoszącego 5 lat (wzrost o 61%). Największą redukcję inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności w stosunku do stanu podstawowego (25-33%) zaobserwowano w przypadku założenia dłuższego przeżycia całkowitego po całkowitej resekcji przerzutów do wątroby.

B. Porównanie cetuksymab/FOLFIRI vs FOLFIRI.:

Największy wzrost wskaźnika ICER względem wariantu podstawowego zaobserwowano przy założeniu krótkiego horyzontu czasowego analizy wynoszącego 5 lat (wzrost o 76%) oraz horyzontu zgodnego z maksymalną obserwacją w badaniach *CRYSTAL* i *OPUS* (wzrost ICER o 69%). Największą redukcję inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności w stosunku do stanu podstawowego (34-37%) zaobserwowano w przypadku założenia dłuższego przeżycia całkowitego po całkowitej resekcji przerzutów do wątroby.

C. porównanie cetuksymab/FOLFOX vs FOLFOX:

Największy wzrost wskaźnika ICER względem wariantu podstawowego zaobserwowano przy założeniu krótkiego horyzontu czasowego analizy – zgodnego z maksymalną obserwacją w badaniach *CRYSTAL* i *OPUS* (wzrost ICER o 100%) oraz założeniu, że prawdopodobieństwo wykonania potencjalnie leczniczych resekcji przerzutów do wątroby w grupie cetuksymabu wynosi 30% (wzrost o 56%). Największą redukcję inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności w stosunku do stanu podstawowego (22-30%) zaobserwowano w przypadku założenia dłuższego przeżycia całkowitego po całkowitej resekcji przerzutów do wątroby.

4.2.3. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono publikacji będących analizami ekonomicznymi.

4.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

4.3.1. Metodologia oceny

Do wniosku dołączono analizę wpływu na system ochrony zdrowia

Dołączona do wniosku analiza wpływu na system ochrony zdrowia jest zgodna z Wytycznymi AOTM [AW-30].

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku Erbix[®] (cetuksymab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią standardową w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego, u chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby, u których potencjalnie możliwe będzie ich usunięcie po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej, a guz pierwotny został usunięty lub jest możliwe jego usunięcie.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: aktualny i nowy (prognozowany). Mimo, że cetuksymab jest obecnie lekiem refundowanym, także w leczeniu 1. linii pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, posiadających dziki wariant genu KRAS, scenariusz aktualny zdefiniowano jako stan, w którym stosowanie cetuksymabu w charakterze terapii neoadjuwantowej w połączeniu z chemioterapią standardową celem wykonania resekcji całkowitej jest znikome i w praktyce oznacza możliwość stosowania w tym celu jedynie standardowej chemioterapii, czyli FOLFIRI lub FOLFOX. Z tego względu scenariusz nowy opiera się na prognozowanym stosowaniu w tym nowym wskazaniu cetuksymabu w skojarzeniu z leczeniem standardowym (5-fluorouracyl i kwas folinowy oraz irynotekan lub oksaliplatyna). Zatem porównywane scenariusze różnią się przede wszystkim brakiem lub obecnością cetuksymabu, a w drugiej kolejności wynikającymi z tego faktu zmianami innych parametrów wpływających na wysokość wydatków płatnika (np. częstość zabiegów resekcji).

W określeniu liczebności populacji docelowej wykorzystano zasoby Krajowego Rejestru Nowotworów. Wygenerowano raporty dla rozpoznania raka okrężnicy (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19) oraz odbytnicy (C20), które odpowiadają populacji docelowej w analizie.

Na przestrzeni 9 lat, dla których dostępne są dane w Krajowym Rejestrze Nowotworów, zaobserwowano stopniowy wzrost liczebności zachorowań na raka, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. W ciągu tego okresu, liczba nowych chorych zwiększyła się o ponad 3000.

Za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend występowania zachorowań na raka jelita grubego, i przeprowadzono ekstrapolację danych aby oszacować liczbę zachorowań na ten nowotwór w najbliższych latach.

Z populacji wyjściowo zdiagnozowanej w stadium I-III (stadia nieprzerutowe, w których pacjenci kierowani są na operację chirurgiczną) do terapii cetuksymabem kierowani będą pacjenci z nawrotem choroby, objawiającym się wystąpieniem przerzutów do wątroby, wyjściowo bez możliwości ich resekcji.

Do leczenia cetuksymabem będą kierowani także pacjenci, u których raka jelita zdiagnozowano już w stadium z przerzutami. Dodatkowym kryterium ograniczającym dla tej populacji jest operacyjność zmiany pierwotnej, a także występowanie przerzutów ograniczonych tylko do wątroby o wyjściowo nieoperacyjnym charakterze.

Spośród pacjentów z obu tych grup, leczeniu cetuksymabem nie zostaną poddani ci, którzy mają inne (nie związane z samym guzem) przeciwwskazania do ewentualnej operacji chirurgicznej przerzutu nowotworowego (zastosowanie cetuksymabu ma na celu umożliwienie przeprowadzenia tej operacji) oraz nie posiadają ekspresji genu EGFR i wykazują obecność zmutowanego genu KRAS.

Przyjęto założenie, że w każdym z wymienionych wariantów osiągnięcie maksymalnej liczby pacjentów leczonych cetuksymabem nastąpi w 5 roku jego stosowania w analizowanym wskazaniu.

Kalkulację wszystkich kosztów w analizie wykonano z perspektywy płatnika publicznego.

W scenariuszu aktualnym wyróżniono koszty leku Erbitux, podawanego zgodnie z zaleceniami NICE przez maksymalnie 16 tygodni (średni czas podawany przez NICE to 14 tygodni leczenia), czyli do momentu oceny operacyjności przerzutów wątrobowych. Pozostałe kategorie kosztów to koszt badania genetycznego celem oceny statusu genu KRAS, koszt zabiegu resekcji przerzutów wątrobowych, koszty chemioterapii standardowej w 1. i 2. linii leczenia, koszty działań niepożądanych oraz pozostałe koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej, w tym koszty podania leków, koszty monitorowania pacjentów w trakcie leczenia i po resekcji oraz koszty opieki paliatywnej.

4.3.3. Inne odnalezione informacje

Nie dotyczy.

4.4. Skutki społeczne, prawne i etyczne



5. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej

5.1. Rekomendacje kliniczne

American Society of Clinical Oncology (2009) [AW-24]

Rezultaty z badań klinicznych II i III fazy dla cetuksymabu i panitumumabu, stosowanych zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią wskazują, że pacjenci z rakiem jelita grubego mogą czerpać korzyści ze stosowania tych leków, które są zaakceptowane przez FDA do leczenia pacjentów w tym wskazaniu.

Analiza danych z badań odnoszących się do mutacji lub jej braku w genie KRAS wskazuje, że pacjenci, u których wykryto mutację w kodonie 12 lub 13 tego genu nie osiągają korzyści klinicznych ze stosowania cetuksymabu lub panitumumabu.

Wszyscy pacjenci z rakiem jelita grubego będący potencjalnymi kandydatami do leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR powinni przejść test w akredytowanym laboratorium na obecność w nowotworze mutacji genu KRAS. W przypadku stwierdzenia takiej mutacji pacjentom tym nie powinno się podawać cetuksymabu i panitumumabu.

Cancer Care Ontario (2008) [AW-25]

Dwa dostępne w klinice przeciwciała monoklonalne anty-EGFR, cetuksymab i panitumumab, są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego po niepowodzeniu standardowej chemioterapii i których nowotwór wykazał w testach brak mutacji w genie KRAS.

Rekomendowana dawka inicjująca to 400 mg/m² powierzchni ciała, dożylnie, następnie co tydzień 250 mg/m². Zalecana jest premedykacja lekiem antyhistaminowym. Dawka panitumumabu to 6 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie, bez uprzedniej premedykacji.

Uzgodnienia polskich ekspertów (2007) [AW-26]

Obecny stan wiedzy nie stanowi podstawy dla zalecania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach standardowego leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego.

Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (2007) [AW-27]

Stosowanie cetuksymabu wstępnie nie jest rekomendowane ze względu na wysoki współczynnik kosztów-efektywności.

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Haute Autorite de Sante (HAS), Francja 2009 [AW-21]

HAS wydał pozytywną decyzję w sprawie finansowania terapii cetuksymabem ze środków publicznych.

Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2009 [AW-23]

SMC nie rekomenduje stosowania cetuksymabu (Erbix[®]) w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) i genem KRAS typu dzikiego, w skojarzeniu z chemioterapią.

Wnioski na temat wyników leczenia pacjentów z genem KRAS typu dzikiego pochodzą retrospektywnych analiz post-hoc jednego badania II fazy i jednego III fazy. Obie te analizy pokazały wzrost odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie oraz mały lecz istotny statystycznie wzrost mediany przeżycia wolnego od progresji, w przypadku dodania cetuksymabu do standardowej chemioterapii pierwszej linii.

Wytwórca nie przedstawił także wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej, która uzyskałaby akceptację SMC.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2009 [AW-18]

PBAC nie rekomenduje stosowania cetuksymabu ze względu budzącą wątpliwości analizę kosztów-efektywności i stwierdził, że obniżenie ceny Erbituxu[®] będzie niezbędne aby zmniejszyć niepewność tej analizy.

Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI), Belgia, 2009 [AW-19]

INAMI rekomenduje finansowanie cetuksymabu w leczeniu rozrzedzonego raka jelita grubego z genu KRAS typu dzikiego w ramach pierwszej linii leczenia, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI lub FOLFOX; w drugiej linii leczenia w skojarzeniu z irynotekaniem po niepowodzeniu leczenia skojarzonego z FOLFOX; w leczeniu skojarzonym z irynotekaniem u pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni oksaliplatyną i irynotekaniem, i których guz okazał się odporny na leczenie lub którzy wykazali nietolerancję irynotekanu (odporność określa się jako nawrót choroby w ciągu kilku miesięcy po zaprzestaniu leczenia).

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL), Czechy [AW-20]

Cetuksymab jest refundowany gdy stosowany jest w skojarzeniu z irynotekaniem w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego, z ekspresją receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu oraz w połączeniu z radioterapią w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2009 [AW-22]

Cetuksymab w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i oksaliplatyną (FOLFOX), w zakresie wskazań zarejestrowanych, jest rekomendowany w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego tylko wtedy, gdy:

- pierwotny rak jelita grubego był usunięty lub jest potencjalnie operowalny;
- występowanie przerzutów jest ograniczone do wątroby i nie jest możliwe ich operacyjne usunięcie;
- pacjent jest w stanie pozwalającym na przeprowadzenie operacji usunięcia pierwotnego guza raka jelita grubego lub operacji wątroby jeśli przerzuty w wyniku leczenia cetuksymabem staną się możliwe do usunięcia;
- wytwórca sfinansuje 16% opakowań użytych na każdego pacjenta;

Cetuksymab w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i irynotekaniem (FOLFIRI), w zakresie wskazań zarejestrowanych, jest rekomendowany w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego tylko wtedy, gdy:

- pierwotny rak jelita grubego był usunięty lub jest potencjalnie operowalny;
- występowanie przerzutów jest ograniczone do wątroby i nie jest możliwe ich operacyjne usunięcie;
- pacjent jest w stanie pozwalającym na przeprowadzenie operacji usunięcia pierwotnego guza raka jelita grubego lub operacji wątroby jeśli przerzuty w wyniku leczenia cetuksymabem staną się możliwe do usunięcia;
- pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do leczenia oksaliplatyną.

Pacjenci, którzy spełniają ww. kryteria powinni otrzymywać leczenie cetuksymabem nie dłużej niż 16 tyg.



6. Podsumowanie

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie **usunięcia** przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo **zmiany jego poziomu** lub **sposobu finansowania**, lub **warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuksymab (Erbix[®]) – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych

Efektywność kliniczna

1. Przeżycie całkowite.

Wyniki pojedynczych badań (z pełnych publikacji) nie są istotne statystycznie.

Metaanaliza w populacji chorych z dzikim typem genu KRAS wskazuje, że cetuksymab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią znacząco wydłużał przeżycie całkowite w porównaniu do samej chemioterapii: HR=0,81 (95%CI: 0,69; 0,95).

2. Przeżycie bez progresji choroby.

W zakresie punktu końcowego – przeżycie bez progresji choroby, wykazano, że terapia z cetuksymabem w porównaniu do samej chemioterapii standardowej istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji choroby zarówno w populacji ITT (badanie CRYSTAL), populacji z genem KRAS typu dzikiego (badanie CRYSTAL i OPUS) oraz populacji z mutacją w genie KRAS (badanie OPUS).

Dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego potwierdzają wcześniejsze wyniki świadczące o tym, że dodanie cetuksymabu do standardowej chemioterapii wpływa na wydłużenie przeżycia bez progresji choroby w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego.

W populacji ogólnej wykazano, w ramach metaanalizy, że skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią standardową wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do samej chemioterapii: HR=0,87 (95%CI: 0,87; 0,997), choć wynik jest bliski granicy istotności statystycznej.

Wśród pacjentów z genem KRAS typu dzikiego cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby: HR=0,64 (95%CI: 0,50; 0,83) i wynik jest istotny statystycznie; wniosek taki wynika również z metaanalizy danych zawartych w abstrakcie konferencyjnym, gdzie hazard względny wyniósł 0,67 (95%CI: 0,55; 0,81) i również był istotny statystycznie.

W przypadku doniesienia konferencyjnego – w populacji pacjentów ze zmutowanym genem KRAS wartość hazardu względnego obliczona w wyniku metaanalizy wskazywała na bardziej korzystny efekt w grupie otrzymującej samą chemioterapię: HR=1,30 (95%CI: 1,03; 1,64) i była istotna statystycznie.

3. Całkowita odpowiedź na leczenie.

W zakresie punktu końcowego – całkowita odpowiedź na leczenie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem dla żadnej z rozważanych populacji.

Przeprowadzenie metaanalizy danych nie doprowadziło do uzyskania istotnych statystycznie wyników świadczących o różnicach pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

4. Częściowa odpowiedź na leczenie.

W zakresie punktu końcowego – częściowa odpowiedź na leczenie, wykazano statystycznie istotną przewagę terapii z cetuksymabem nad samą chemioterapią standardową dla populacji ITT (badania CRYSTAL i OPUS) oraz dla populacji z genem KRAS typu dzikiego (badanie OPUS).

Wynik metaanalizy dla populacji ITT wskazuje na znacząco wyższą szansę wystąpienia częściowej odpowiedzi w grupie otrzymującej cetuksymab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii: OR=1,41 (95%CI: 1,15; 1,73), wynik ten jest istotny statystycznie.

5. Ogólna odpowiedź na leczenie.

W zakresie punktu końcowego – ogólna odpowiedź na leczenie, wykazano istotną statystycznie przewagę terapii z cetuksymabem nad samą chemioterapią standardową dla populacji ITT (badanie CRYSTAL) oraz populacji z genem KRAS typu dzikiego (badania CRYSTAL i OPUS).

Dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego potwierdzają wyniki wcześniejszych publikacji, świadczące o istotnej statystycznie przewadze terapii z cetuksymabem nad samą chemioterapią standardową w zakresie punktu końcowego – ogólna odpowiedź na leczenie dla populacji pacjentów z genem KRAS typu dzikiego (badania CRYSTAL i OPUS); wykazano także, że zastosowanie cetuksymabu u pacjentów z mutacją w genie KRAS powoduje zmniejszenie odsetka ogólnych odpowiedzi na leczenie (badanie OPUS).

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji z ocenianym genem KRAS cetuksymab stosowany wraz z chemioterapią istotnie zwiększał szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie: ilorazy szans obliczone dla tych dwóch populacji wyniosły odpowiednio 1,42 (95% CI: 1,16; 1,75) oraz 1,36 (95%CI: 1,02; 1,81). W populacji ogólnej wartość NNT wyniosła 12 (95% CI: 8; 28), a w populacji z ocenianym genem KRAS – 14 (95% CI: 7; 152).

W populacji z genem KRAS typu dzikiego cetuksymab skojarzony z chemioterapią istotnie zwiększał szansę odpowiedzi obiektywnej na leczenie w porównaniu do chemioterapii standardowej, a efekt ten był wyraźniejszy niż w populacji ogólnej. Zależności te obserwowano w przypadku metaanalizy danych z publikacji pełnotekstowych, jak również z doniesienia konferencyjnego, wartości ilorazów szans wyniosły odpowiednio 2,06 (95% CI: 1,42; 2,98) oraz 2,16 (95% CI: 1,64; 2,85). W przypadku populacji z dzikim genem KRAS, zarówno w przypadku danych z publikacji pełnotekstowych, jak i doniesienia konferencyjnego wartość NNT wyniosła 6.

6. Choroba stabilna.

W zakresie punktu końcowego – choroba stabilna, terapia z zastosowaniem cetuksymabu, w porównaniu do samej chemioterapii standardowej, wpływała na zmniejszenie odsetka pacjentów z chorobą stabilną dla populacji ITT (badanie CRYSTAL).

Metaanaliza częstości choroby stabilnej wskazuje na mniejszy jej udział w grupie otrzymującej cetuksymab skojarzony z chemioterapią: OR=0,70 (95%CI: 0,57; 0,86), wynik ten jest istotny statystycznie. Współczynnik NNT wyniósł 12 (95%CI: 8; 25).

7. Kontrola choroby.

W zakresie punktu końcowego – kontrola choroby, terapia z zastosowaniem cetuksymabu, w porównaniu do samej standardowej chemioterapii, wpływała na zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową oraz chorobą stabilną w populacji z genem KRAS typu dzikiego (badanie OPUS).

Iloraz szans uzyskany w metaanalizie wyniósł 1, wskazując na brak różnic w odsetku kontroli choroby pomiędzy pacjentami otrzymującymi chemioterapię wraz z cetuksymabem a tymi otrzymującymi wyłącznie chemioterapię.

8. Czas trwania odpowiedzi.

Czas trwania odpowiedzi w badaniu OPUS był dla populacji ITT wyższy w grupie otrzymującej cetuksymab wraz z chemioterapią, jego mediana wyniosła 9,0 miesiąca, w porównaniu do mediany 5,7 miesiąca dla grupy kontrolnej. Brak danych na temat istotności statystycznej tego wyniku.

9. Operacje przerzutów z intencją wyleczenia.

W zakresie punktu końcowego – operacje przerzutów z intencją wyleczenia, w populacji ITT odnotowano większy odsetek resekcji z intencją wyleczenia wśród pacjentów przyjmujących terapię z cetuksymabem w porównaniu do tych otrzymujących standardową chemioterapię (badanie CRYSTAL).

Wynik metaanalizy wskazuje na znamienne, blisko 3-krotne zwiększenie szansy resekcji z intencją wyleczenia w przypadku stosowania cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią w stosunku do samej chemioterapii: OR=2,72 (95%CI: 1,45; 5,10) i wynik ten jest istotny statystycznie. Współczynnik NNT wyniósł 34 (95% CI: 20; 100).

10. Jakość życia.

Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Zarówno w przypadku populacji ogólnej jak i populacji z genem KRAS typu dzikiego, nie wykazano istotnych zmian w jakości życia, ocenionej za pomocą skal GHS oraz SF.

Bezpieczeństwo

W grupie CET+chemioterapia standardowa w porównaniu do chemioterapii standardowej zaobserwowano częstsze występowanie działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4.: ogółem (RR 1,33; NNH 6), reakcji skórnych (RR 73,85; NNH 6), biegunek (RR 1,50; NNH 22), wysypek (RR 46,25; NNH 11), zespołów rękostopa (RR 7,33; NNH 29), trądzikowatego zapalenia skóry (RR 65,22; NNH 19), wysypki trądzikopodobnej (RR 195,65; NNH 7) oraz apatii (RR 2,79; NNH 8).

Efektywność kosztowa

Analiza kosztów-użyteczności wykazała, że dla porównania **cetuksymab + FOLFIRI vs FOLFIRI** inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi [REDACTED], dla porównania **cetuksymab + FOLFOX vs FOLFOX** – [REDACTED] a dla wariantu mieszanego – [REDACTED]

Analiza kosztów-efektywności wykazała, że dla porównania **cetuksymab + FOLFIRI vs FOLFIRI** inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wynosi [REDACTED], dla porównania **cetuksymab + FOLFOX vs FOLFOX** – [REDACTED] a dla wariantu mieszanego – [REDACTED]

Rekomendacje

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, z których 3 (ASCO, Cancer Care Ontario oraz polscy eksperci) wypowiadają się pozytywnie odnośnie stosowania cetuksymabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów z genem KRAS typu dzikiego, jedna natomiast jest negatywna (*Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*), oraz 6 rekomendacji finansowych (francuski HAS, belgijskie INAMI, czeski SUKL i brytyjski NICE rekomendują finansowanie cetuksymabu ze środków publicznych, podczas gdy szkocki SMC i australijski PBAC są przeciwne).

7. Załączniki

AW-1. Zlecenie oceny preparatu Erbitux z dnia 21.12.2009 r. (pismo znak MZ-PLE-460-8365-161/GB/09).

AW-2. Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux (EMA)

AW-5. Van Cutsem E. et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.

AW-6. Bokemeyer C. et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 27:663-671

AW-7. Adams R. et al. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience. *British Journal of Cancer* (2009) 100, 251 – 258.

AW-8. Folprecht G. et al. Cetuximab plus FOLFIRI first line in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): A quality-of-life (QoL) analysis of the CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 4076 (abstract)

AW-9. Lang I. et al. Cetuximab plus FOLFIRI in 1st-line treatment of metastatic colorectal cancer: Quality of life (QoL) analysis of patients (pts) with KRAS wild-type (wt) tumours in the CRYSTAL trial. Citation: *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 7 No 2, September 2009, Page 345 (abstract)

AW-10. Kohne C. et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium. General Poster Session, Cancers of the Colon and Rectum Abstract No: 406

AW-11. Hoag J. et al. Association of cetuximab with adverse pulmonary events in cancer patients: a comprehensive review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009, 28:113

AW-12. Liu L. et al. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*.

AW-13. Liu L. et al. Cetuximab based therapy versus non-cetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of 7 randomized controlled trials. *Colorectal Disease*.

AW-14. Arkusz kalkulacyjny dla analizy wpływu na budżet płatnika – Erbitux.

AW-15. Cao Y. et al. Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Sep 17.

AW-16. Su X. et al. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab - an antibody against epidermal growth factor receptor: systemic review and meta-analysis. *Oncology*. 2009;77(2):124-33

AW-17. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii.

AW-18. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia), rekomendacja dla cetuksymabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, 03.2009.

AW-19. Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI, Belgia), rekomendacja dla cetuksymabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, 05.2009.

AW-20. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL, Czechy), rekomendacja dla cetuksymabu.

AW-21. Haute Autorite de Sante (HAS), rekomendacja dla cetuksymabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, 05.2009.

- AW-22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. 08.2009
- AW-23. Scottish Medicines Consortium (SMC), rekomendacja dla cetuxymabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, 03.2009.
- AW-24. Allegra C. et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for KRAS Gene Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy. *J Clin Oncol* 27:2091-2096.
- AW-25. Jonker D. et al. The Use of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Advanced Colorectal Cancer. *Cancer Care Ontario*. 07.2008
- AW-26. Krzakowski M. i wsp. Systemowe leczenie raka okrężnicy i raka odbytnicy — uzgodnienia oparte na wynikach klinicznych badań. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* Tom 3, nr 6, 267–285.
- AW-27. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland at The Royal College of Surgeons of England. *Guidelines for the Management of Colorectal Cancer*, 2007
- AW-28. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 66/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r. w sprawie finansowania cetuximabu (Erbix®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatynie.
- AW-29. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, załącznik do zarządzenia Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r.
- AW-30. Arkusz zgodności z wytycznymi.
- AW-31. Pismo Ministra Zdrowia znak MZ-PL-460-8365-60/GB/09 z dnia 08.09.2009 r., dotyczące realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii niestandardowej.