

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 33/12/2010 z dnia 24 maja 2010r.
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej
„leczenie uogólnionego raka jelita grubego
przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuksymab (Erbitux®)”
z wykazu świadczeń gwarantowanych**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuximab (ERBITUX®)” polegającą na usunięciu go z katalogu substancji czynnych.

Uzasadnienie

Cetuksymab stosowany w terapii raka jelita grubego jest technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej, generującej jednak znaczne i nieuzasadnione koszty dla płatnika publicznego, zwłaszcza w przypadku stosowania w niewyselekcjonowanych grupach chorych. Z tego powodu nie powinien być dostępny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-161/GB/09) z dnia 21 grudnia 2009r.

Problem zdrowotny

Nowotwory jelita grubego (najczęściej rak) zajmują obecnie drugie miejsce co do częstości zachorowań na nowotwory u obu płci (mężczyźni – 11,9%, kobiety – 10,3%). W 2005 roku nowotwory jelita grubego stanowiły drugą u mężczyzn i trzecią u kobiet przyczynę zgonów nowotworowych.¹ Jedną z najczęstszych przyczyn niepowodzeń leczenia są przerzuty odległe, które ujawniają się u 30 do 50% leczonych chorych.

Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane, chociaż niewątpliwymi czynnikami ryzyka są predyspozycje genetyczne, gruczolowe polipy i niektóre choroby zapalne jelita grubego oraz czynniki środowiskowe, przede wszystkim dietetyczne. Większość raków jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka. Potencjalną zdolność do przemiany złośliwej można określić na podstawie oceny wielkości, typu makroskopowego, typu mikroskopowego i stopnia dysplazji, w związku z czym, zaleca się usuwanie wszystkich polipów stwierdzanych endoskopowo.¹

Standardowe postępowanie stosowane obecnie

Chorzy na zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego, w ramach pierwszej linii leczenia, poddawani są chemioterapii w postaci monoterapii fluoropirydynami lub schematów dwulekowych z udziałem fluoropirydyn i oksaliplatyny lub irynotekanu. U niektórych chorych schematy te stosuje się w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem. W ramach kolejnych linii leczenia stosowane są różne schematy chemioterapii, w zależności od terapii pierwszej linii, zazwyczaj wielolekowe z udziałem fluoropirydyn i oksaliplatyny lub irynotekanu a także monoterapia fluoropirydynami. Ponownie, u wybranych chorych stosuje się cetuksymab lub panitumumab.²

Proponowane świadczenie

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR. Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.³

Cetuksymab jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego w skojarzeniu z chemioterapią, w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. Ponadto, cetuksymab wskazany jest w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej lub z przerzutami. Przedstawiony wniosek dotyczy stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią standardową w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, wykazującego ekspresję 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.^{3,4}

Obecnie cetuksymab stosowany jest 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.⁴

Cetuksymab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach standardowej chemioterapii we wskazaniach C18-20 wg ICD-10 – nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy oraz nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu.⁵

Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie ze środków publicznych cetuksymabu 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.⁶

Skuteczność proponowanego świadczenia

Zakres przedstawionej analizy efektywności klinicznej, w postaci dwóch badań RCT, nie pokrywał się ani z wnioskowanym wskazaniem, ani nie wyczerpywał wskazań zawartych w ChPL. Autorzy włączyli badania nad pacjentami z zaawansowanym, nieoperacyjnym guzem jelita grubego, natomiast prezentowane wyniki dla populacji z genem KRAS typu dzikiego uzyskano na drodze porównań post-hoc. Część dowodów na skuteczność cetuksymabu w podgrupie z genem KRAS typu dzikiego przedstawiono jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

W populacji ogólnej, brak dowodów na wpływ cetuksymabu na śmiertelność ogólną pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, a metaanaliza obu badań wykazała niewielki wpływ leczenia na czas przeżycia do progresji choroby HR 0,87 (95% CI: 0,87-0,997).⁴

W populacji pacjentów z genem KRAS typu dzikiego, metaanalizy wykazały, iż cetuksymab statystycznie istotnie poprawiał ogólne przeżycie pacjentów HR 0,81 (95% CI: 0,69-0,95) jak również wydłużał czas przeżycia do progresji choroby HR 0,67 (95% CI: 0,55-0,81).⁴

Istotnie statystycznie wyniki oznaczały w praktyce poprawę o ok. 1-1,5 mies. w porównaniu do pacjentów nie leczonych cetuksymabem.⁴

Badania jakości życia pacjentów, za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, nie wykazały istotnych

klinicznie różnic pomiędzy obiema grupami.⁴

Bezpieczeństwo terapii

Zgodnie z ChPL, stosowanie cetuksymabu wiąże się z bardzo częstym występowaniem zmian skórnych i błon śluzowych, hipomagnezemią oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, natomiast często występują zaburzenia ze strony układu pokarmowego oraz zmęczenie.³

Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.³

Analiza bezpieczeństwa, oparta na trzech badaniach RCT wykazała, że stosowanie cetuksymabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w stopniu 3 lub 4 – RR 1,33 (95% CI: 1,08-1,62) NNH 6 oraz potwierdziła zapisy zawarte w ChPL. Wyniki analizy są zbieżne z cytowanymi przez autorów analizy metaanalizami z piśmiennictwa.⁴

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza użyteczności kosztów, oparta na analizie efektywności klinicznej, stąd pokrywająca jedynie wycinek potencjalnego wykorzystania cetuksymabu, wskazywała na średni koszt ok. 137 tys. złotych/QALY a wynik analizy był wrażliwy przede wszystkim od długości horyzontu czasowego analizy.⁴

Analiza wpływu na budżet również opisywała jedynie wycinek potencjalnego wpływu finansowania cetuksymabu na budżet płatnika i wskazywała na dodatkowe koszty ok. 21 mln złotych w pierwszym roku, 28 mln w drugim i 36 mln złotych w trzecim roku finansowania tej technologii medycznej przy założeniu stosowania cetuksymabu w charakterze terapii neoadjuwantowej w połączeniu z chemioterapią standardową celem wykonania resekcji całkowitej.⁴

NFZ wskazywał, że w roku 2009, we wskazaniach C18-20, finansowanie cetuksymabu pochłonęło ok. 10 mln złotych.

SMC i PBAC nie rekomendują finansowania cetuksymabu w terapii przerzutowego raka jelita grubego.^{7,8}

NICE rekomenduje finansowanie cetuksymabu w terapii przerzutowego raka jelita grubego we wskazaniach znacznie zawężonych w stosunku do wskazań rejestracyjnych.⁹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności wysokie koszty ponoszone przez płatnika w świetle niskiej efektywności klinicznej terapii, Rada przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada uważa, że można rozważyć w przyszłości finansowanie tej technologii medycznej w ramach programu zdrowotnego leczenia raka jelita grubego, obejmującego również inne technologie medyczne stosowane w tym wskazaniu. Program powinien szczegółowo określać kryteria kwalifikacji chorych do leczenia cetuksymabem z uwzględnieniem molekularnych czynników predykcyjnych, w tym zwłaszcza badań mutacji w genie KRAS.

Piśmiennictwo:

1. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii.
2. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. n. med. ██████████
3. Charakterystyka produktu Leczniczego Erbitux
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 16/2010/DGL z dnia 22 marca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
6. Stanowisko nr 66/18/2008 z dn. 28 listopada 2008 w sprawie finansowania cetuximabu (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

7. SMC, cetuximab, 100mg/20mL and 500mg/100mL solution for intravenous infusion (Erbitux®) No. (543/09) 06 March 2009
8. PBAC PSD Cetuximab, solution for I.V. infusion, 100 mg in 20 mL, 100 mg in 50 mL and 500 mg in 100 mL, Erbitux® Merck Serono Australia Pty Ltd; March 2009
9. NICE TAG 176 Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. August 2009