

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 64/19/2010 z dnia 7 września 2010r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego
z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu
produktu leczniczego panitumumab (Vectibix®)
jako III linii leczenia” w ramach terapeutycznego programu
zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie stanowiska

Zdaniem Rady, w proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym NFZ, nie jest jasny sposób finansowania badań mutacji *KRAS*, czyli informacji podstawowej dla kwalifikowania pacjentów do leczenia panitumumabem. Nie jest też określone, jakie ośrodki mają kompetencje do wykonania badań mutacji *KRAS* i w którym momencie procesu diagnostyczno-terapeutycznego powinny być one wykonane (przy rozpoznaniu choroby, przy rozpoznaniu rozsiewu, czy po progresji II linii leczenia).

Rada uważa natomiast za zasadne tymczasowe finansowanie kosztów leczenia preparatem panitumumab na dotychczasowych zasadach tj. w programie zdrowotnym chemioterapii niestandardowej, do czasu stworzenia nowego programu zdrowotnego uwzględniającego zasady oznaczania mutacji genu *KRAS* oraz ponownej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego preparatu w oparciu o nowe doniesienia.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PLE-460-8365-91/GB/09) z dnia 21 października 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

Obecny standard kliniczny

Obecnie w ramach trzeciej lub czwartej linii leczenia zaawansowanego (uogólnionego) raka jelita grubego stosowane są najczęściej fluoropirymidyny lub irynotekan w monoterapii, a także cetuksymab (incydentalnie) oraz inne leki.²

Opis świadczenia

Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, wykazującym duże powinowactwo i specyficzność wobec ludzkiego EGFR. Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywołowaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego.³

Gen *KRAS* (ang. Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) koduje małe białko wiążące GTP, zaangażowane w przetwarzanie sygnału. Różnorodność bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywują *KRAS*, który z kolei w następstwie pobudza inne białka wewnątrzkomórkowe, które przyczyniają się do proliferacji komórki, jej przeżycia i angiogenezy.³

Panitumumab zarejestrowany jest w monoterapii raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, wykazującego ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. Epidermal Growth Factor Receptor) i gen *KRAS* bez mutacji (typ dziki), po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan. Wnioskowane wskazanie dotyczyło leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z uwzględnieniem wpływu mutacji *KRAS* za pomocą panitumumabu jako III linii leczenia.^{3,4}

W przypadku jego utworzenia, terapeutyczny program zdrowotny (TPZ) „Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji *KRAS*” pozwalałoby stosować panitumumab w niżej podanych sytuacjach.

Kryteria włączenia do programu:

- 1) rak jelita grubego (okrężnicy, zagięcia esico-odbytniczego, odbytnicy) rozpoznany histologicznie;
- 2) ekspresja EGFR i prawidłowy stan genu *KRAS* (nieobecność mutacji) w komórkach nowotworu;
- 3) stadium uogólnienia nowotworu (obecność przerzutów);
- 4) nawrót lub progresja choroby (niepowodzenie) chemioterapii stosowanej wcześniej (2-3 linie) z powodu uogólnienia choroby, chemioterapii z udziałem pochodnych fluoropirypidyny, oksaliplatyny oraz irynotekanu;
- 5) możliwość oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST;
- 6) stopień sprawności 0-2 według klasyfikacji WHO - Zubroda;
- 7) czynność wątroby i nerek oraz układu krwionośnego w granicach prawidłowych.

Kryteria wyłączenia z programu:

1. brak spełnienia kryteriów włączenia
2. wiek poniżej 18. roku życia;
3. nieskuteczne lub związane z poważnymi powikłaniami wcześniejsze leczenie inhibitorem EGFR (cetuksymab);

4. śródmiąższowe zapalenie lub zwłóknienie płuc;
5. niewydolność oddechowa w związku z innymi przyczynami
6. przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym;
7. jednoczesne stosowanie chemioterapii lub radioterapii;
8. ciąża.

Podawanie leku:

60-minutowy wlew dożylny – lek rozpuszczony w 0,9% roztworze NaCl i w stężeniu nie większym niż 10mg/ml w dawce 6mg/kg masy ciała w odstępach 14-dniowych.

Monitorowanie leczenia:

1. ocena odpowiedzi na leczenie (wyniki badań obrazowych – wybór metody w zależności od klinicznej sytuacji) przeprowadzana w odstępach 12-tygodniowych;
2. ocena bezpieczeństwa leczenia (wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego, badania morfologii krwi, badań wskaźników czynności nerek i wątroby oraz innych w zależności od sytuacji).

Kryteria zakończenia leczenia:

1. Progresja choroby;
2. Rezygnacja chorego;
3. Działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji WHO;
4. Zgon chorego.⁵

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała jedno badanie RCT III fazy, porównującym panitumumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), 4 badania II fazy oraz kontrowersyjne porównanie pośrednie panitumumabu z cetuksymabem.⁴

W badaniu RCT, nie wykazano wpływu panitumumabu na przeżycie całkowite pacjentów – HR 1,00 (95%CI: 0,82-1,22), natomiast wykazano wpływ na przeżycie wolne od progresji – mediana 8 vs. 7,3mies., HR 0,54 (95%CI: 0,44-0,66). W analizie *post hoc* wykazano, że tylko pacjenci bez mutacji w genie *KRAS* uzyskiwali lepsze wyniki przeżycia wolnego od progresji – mediana 12,3 vs. 7,3mies., HR 0,45 (95% CI: 0,34-0,59), ale bez wpływu na przeżycie całkowite.⁴

W porównaniu pośrednim, niewykazano istotnych różnic pomiędzy panitumumabem a cetuksymabem.⁴

Badania nad jakością życia pacjentów leczonych panitumumabem wykazały, że wśród pacjentów z najlepszą odpowiedzią częściową i stabilizacją choroby w ramieniu panitumumabu zaobserwowano wyższe średnie wyniki jakości życia, mierzone w każdym zdefiniowanym punkcie czasowym oraz mniejszą liczbę symptomów choroby, w porównaniu do grupy BSC.⁴

Bezpieczeństwo stosowania

ChPL podaje, że stosowanie panitumumabu wiąże się z bardzo częstym lub częstym występowaniem zmian skórnych (wysypka, trądzikowate zapalenie skóry, rumień, łuszczenie się skóry, świąd, suchość skóry, pękanie skóry, zanokcica) lub błon śluzowych, objawów ze strony układu pokarmowego, zaburzeń elektrolitowych oraz objawów ogólnych.³

Badania kliniczne II i III fazy, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych panitumumabem należały działania niepożądane dermatologiczne (wysypka, sucha skóra trądzikowe zapalenie skóry, złuszczenie się skóry, trądzik), ogólnoustrojowe (zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka) oraz okulistyczne. W obserwacjach odległych, u 53% pacjentów stwierdzono przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane.⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna porównująca panitumumab i cetuksymab, przeprowadzona w postaci analizy minimalizacji kosztów, wykazała niższy koszt terapii panitumumabem o [REDACTED] tys złotych. Wynik analizy był wrażliwy głównie na ceny obu preparatów.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że finansowanie panitumumabu w ramach wiązałoby się z oszczędnościami płatnika publicznego rzędu ok. 0,06; 0,75 i 1,08mln złotych, w kolejnych latach trwania programu.⁴

PBAC nie rekomenduje finansowania panitumumabu ze środków publicznych.⁶

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

Dodatkowe uwagi Rady

Rada proponuje rozważyć stworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego obejmującego terapie celowane stosowane u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Piśmiennictwo:

1. Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r. Rak okrężnicy i odbytnicy. M. Krzakowski. Via Medica
2. Stanowisko eksperckie [REDACTED]
3. Charakterystyka produktu leczniczego Vectibix
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Projekt TPZ „Leczenie panitumumabem raka jelita grubego”
6. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Panitumumab, Vectibix. November 2008