



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 57/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.  
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej  
„Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi  
przy wykorzystaniu  
substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem”  
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia modyfikacji w zakresie przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (SCCHN) cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory samodzielnie stosowaną radioterapią, pod względem wydłużenia przeżycia bez progresji oraz lepszego stanu loko-regionalnego. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż stosowanie cetuksymabu wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia (według Common Toxicity Criteria), jak: wysypka skórna, reakcje związane z wstrzyknięciem.

Oszacowane koszty dla budżetu NFZ terapii łączonej cetuksymab z radioterapią w populacji pacjentów z SCCHN, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, ograniczonej do około 88-210 osób rocznie, wydają się zbyt duże, mając na uwadze umiarkowane i udokumentowane tylko jednym badaniem korzyści terapeutyczne.

Program terapeutyczny ogranicza stosowanie leku do pacjentów z wydolnością  $\geq 90\%$  w skali Karnofsky'ego, bez przerzutów odległych, u których nie można zastosować cisplatyny, stosownie do stanowiska NICE.

Warunkiem włączenia cetuksymabu do programu jest stwierdzenie medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny (zaburzenia czynności nerek: choroba nerek w wywiadzie lub potwierdzenie w co najmniej dwóch pomiarach podwyższenia poziomu stężenia kreatyniny i/lub mocznika, niebędące wynikiem przejściowego odwodnienia; choroby narządu słuchu; polineuropatia). Sugeruje to, że kryteria wykluczenia leczenia cisplatyną są szersze niż przeciwwskazania ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Świadczenie powinno zostać zakwalifikowane do programu terapeutycznego z uwzględnieniem mniej restrykcyjnego wykluczenia ze stosowania cisplatyny. Dodatkowo, warunkiem akceptacji programu powinno być obniżenie ceny leku.



## Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 27.10.2010 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-339/GB/10) oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem jako świadczenia gwarantowanego z zakresów terapeutycznych programów zdrowotnych” nr AOTM-OT-0432.

## Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe głowy i szyi (kod ICD-10: C00-C14 i C30-C32), rozwijające się w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych, w większości wywodzą się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego – tak zwane raki płaskonabłonkowe głowy i szyi (*Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, SCCHN*). Stopień zróżnicowania raka wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki niskozróżnicowane nierogowaciejące i nieróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym (w zakresie ustnej części gardła, szczególnie w okolicy migdałków i łuków podniebiennych, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła, w nosowej części gardła i jamie nosa) oraz wcześniejszym tworzeniem przerzutów do węzłów chłonnych i częstszymi przerzutami odległymi (około 40% wszystkich przypadków). Charakterystyczną cechą raków niskozróżnicowanych i nieróżnicowanych jest względnie wysoka promieniowrażliwość i chemiowrażliwość. Raki wysoko- i średniozróżnicowane przeważnie mają przebieg wolny, szerzą się głównie miejscowo (np. w obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła) i tworzą przerzuty najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych (około 10–20% wszystkich przypadków). W regionie głowy i szyi występują także raki gruczołowe wywodzące się z nabłonka gruczołowego ślinianek. Są najczęstszymi nowotworami dużych i małych gruczołów ślinowych. Sporadycznie w regionie głowy i szyi występują raki drobnokomórkowe pochodzenia neuroendokrynnego, a także raki skóry typu Merkela.<sup>1,2</sup>

Podstawowym czynnikiem warunkującym zachorowalność na SCCHN jest narażenie na kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym. Inne czynniki rakotwórcze o udowodnionym znaczeniu to: nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, niewłaściwa higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. niewłaściwie dopasowana proteza stomatologiczna). W genezie powstawania niektórych rodzajów raka narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy, np. Epsteina-Barr – w raku nosowej części gardła lub HPV (*human papilloma virus*) – w brodawczakowatej postaci raka płaskonabłonkowego.<sup>1,2</sup>

Według danych Polskiej Unii Onkologii za 2009 rok nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowiły w Polsce około 4,5% wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych, z czego 7,2% wśród mężczyzn i 1,8% wśród kobiet. Ten sam podmiot podaje, iż w 2006 r. stwierdzono w Polsce 5 732 nowych zachorowań i 3 857 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Najwyższa zachorowalność na nowotwory narządów głowy i szyi dotyczy populacji po 45 roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, charakteryzujący się występowaniem dwóch szczytów zachorowalności: pomiędzy 15. a 35. r.ż. oraz powyżej 50. r.ż. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie za 2008 r. liczba zachorowań na nowotwory złośliwe głowy i szyi (wg ICD-10) wyniosła 4 732 wśród mężczyzn i 1 314 wśród kobiet, a liczba zgonów: 3 160 u mężczyzn i 777 u kobiet.<sup>1,4</sup>

Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi jest czynnikiem, szacowanego na 12–35%, ryzyka wystąpienia drugiego, niezależnego nowotworu. Podstawową przyczyną tego zjawiska jest ekspozycja na wspólne czynniki kancerogenne, przede wszystkim na dym tytoniowy. Drugie pierwotne nowotwory rozwijają się głównie w drogach oddechowych (krtani, płuca) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk). Należy to uwzględnić w trakcie badań kontrolnych po zakończeniu leczenia z powodu pierwotnego nowotworu.<sup>4</sup>

Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne. Najczęstsze z nich to mutacje genów supresorowych (np. genu *TP53*) sekwencje mikrosatelitarne

(mutacje genów *missmatch repair* odpowiedzialnych za naprawę DNA), nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz amplifikacja niektórych onkogenów, jak np. *BCL-1* czy *INT-2*.<sup>4</sup>

### Obecna standardowa terapia

Diagnostyka w procesie leczenia SCCHN opiera się na badaniu przedmiotowym ogólnym oraz laryngologicznym (w tym wziernikowaniu bezpośrednim) i ma na celu wiarygodne ustalenie stopnia zaawansowania raka. Diagnostyka obrazowa (najczęściej za pomocą komputerowej tomografii) jest niezbędna w przypadku guzów głębiej położonych i trudno dostępnych w bezpośrednim badaniu oraz nowotworów o zaawansowaniu T3-4. Konieczne jest także wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego nowotworu dróg oddechowych (zwykle radiogramów klatki piersiowej w dwóch projekcjach i USG jamy brzusznej).<sup>1,4</sup>

Wybór odpowiedniej metody leczenia jest ściśle uzależniony od czynników związanych z guzem: lokalizacji i stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorego (wiek, stopień sprawności, choroby towarzyszące). Standardowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są: chirurgia (tradycyjna – doszczętna resekcja, w tym zmodyfikowana, specjalna: chirurgia endoskopowa z wykorzystaniem lasera, elektrochirurgia, kriochirurgia) oraz radioterapia. Obie metody są często łączone w sekwencji: zabieg operacyjny, a następnie radioterapia. Są to metody skuteczne we wczesnym – I i II (T1–2, N0) stopniu klinicznego zaawansowania nowotworu (odsetek trwałych wyleczeń waha się w granicach 60–90%). W przypadku nowotworów bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głośni, wyniki niniejszego leczenia są znacznie gorsze (odsetek niepowodzeń miejscowych przekracza 60%, a ze wzrostem miejscowo-regionalnego zaawansowania nowotworu wzrasta ryzyko przerzutów odległych). Z dostępnych metod radioterapii stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub radioterapię śródtkankową (brachyterapię). Radioterapia emitowana wiązkami zewnętrznymi może być: standardowa (jedną lub większą liczbę wiązek promieniowania o regularnym przekroju w kształcie prostych figur geometrycznych stosuje się, gdy w bliskim sąsiedztwie nie ma zdrowych narządów), konformalna (dostosowawcza; oparta na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia, co umożliwia bezpieczne podanie wysokiej, jednorodnej dawki w objętości napromienianej, z maksymalną ochroną tkanek prawidłowych) oraz z modulacją intensywności dawki. Brachyterapia polega na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obręb lub sąsiedztwo guza. Może stanowić alternatywę leczenia chirurgicznego we wczesnych rakach wargi dolnej czy jamy ustnej, a w bardziej zaawansowanych stadiach nowotworów jest wykorzystywana jako uzupełnienie napromieniania wiązkami zewnętrznymi.<sup>1,4</sup>

Chemioradioterapia jest postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworu (ok. 70% nowych rozpoznań), w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Jest to również rekomendowana metoda leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Dodatkowo stosuje się ją rutynowo, jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego, przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych (liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi, przekraczanie przez naciek torebki węzła chłonnego, naciekanie mięśni głębokich). Standardowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatyny. Ponadto w terapii SCCHN wykorzystuje się tradycyjne metody leczenia w skojarzeniu z leczeniem ukierunkowanym molekularnie, np. cetuksymabem. Inną potencjalnie skuteczną metodą leczenia jest zastosowanie indukcyjnej chemioterapii (złożonej z docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu), poprzedzającej radioterapię lub jednoczesną chemioradioterapię.<sup>1,4</sup>

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych, zarówno polskich (PTOK 2010,<sup>5</sup> PUO 2009<sup>4</sup>), jak i światowych (ESMO 2010,<sup>3</sup> NCCN 2011,<sup>7</sup> FHTO 2010,<sup>8</sup> CCO 2009,<sup>9</sup> SIGN 2006<sup>10</sup>).

### Opis świadczenia

Cetuksymab (Erbix<sup>®</sup>), kod ATC: L01XC06, jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Wiąże się on z EGFR z powinowactwem około 5-10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia jego ekspresji. Cetuksymab działa

również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał). Produkt białkowy protoonkogenu KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue*) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja KRAS przez EGFR przyczynia się do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych. Został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 29 czerwca 2004 r.<sup>11</sup>

Cetuksymab jest wskazany 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).<sup>11</sup>

Cetuksymab podawany jest raz w tygodniu dożylnie za pomocą pompy, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej. Początkowa dawka wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> p.c. (pomiar dokonany na podstawie wzrostu i wagi pacjenta) i jest podawana przez 120 minut. Kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg/m<sup>2</sup> p.c. i są podawane przez 60 minut (maksymalna szybkość wlewu nie może być większa niż 10 mg na minutę). W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią zaleca się rozpoczęcie leczenia cetuksymabem jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii i utrzymanie jego podawania do zakończenia radioterapii. Przed podaniem preparatu po raz pierwszy pacjentowi należy podać lek przeciwhistaminowy i kortykosteroid w celu zapobieżenia reakcji alergicznej. Takie samo postępowanie jest zalecane przed kolejnymi wlewami. Erbitux® powinien być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu zalecane jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta przy zapewnieniu dostępności sprzętu resuscytacyjnego.<sup>11</sup>

Aktualnie cetuksymab jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii nowotworów w następujących wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita grubego (C18.X, C18.0-9), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19.X), nowotwór złośliwy odbytu (C20.X), nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21.X, C21.0-2, C21.8). Ponadto cetuksymab jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu: nowotwory narządów głowy i szyi (C.00–C.15 i C.30–C.32).

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny przedłożył analizę efektywności klinicznej, zawierającą przegląd systematyczny badań pierwotnych. W oparciu o 1 RCT dokonano oceny klinicznej skuteczności cetuksymabu w połączeniu z radioterapią (ERT), w porównaniu z samą radioterapią (RT) w leczeniu lokalnie zaawansowanego SCCHN.

W grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną ERT czas kontroli loko-regionalnej, czas przeżycia oraz czas przeżycia bez progresji były istotnie statystycznie (i.s.) dłuższe w porównaniu do grupy otrzymującej RT – odpowiednio o 9,5 [HR=0,68 (95%CI: 0,52-0,89)], o 19,7 [HR=0,74 (95%CI: 0,57-0,97)] oraz o 4,7 [HR=0,70 (95% CI: 0,54-0,90)] miesiąca.<sup>1</sup>

Dodatkowo, w grupie leczonych ERT w porównaniu z grupą RT wykazano i.s. różnice na korzyść leczenia skojarzonego odnośnie do częstszego występowania następujących punktów końcowych: kontroli loko-regionalnej po 3 latach [NNT=7,6 (95%CI 3,9; 29,6)], przeżycia ogólnego po 3 latach [NNT=10,1 (95%CI 4,6; 221,9)] (na granicy istotności statystycznej – zgodnie z danymi badania), przeżycia bez progresji po 3 latach [NNT=8,9 (95%CI 4,2; 64,5)] oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie [NNT=9,7 (95%CI 5,6; 67,6)]. Natomiast nie wykazano i.s. różnic między analizowanymi metodami leczenia odnośnie do częstości występowania następujących punktów końcowych: kontroli loko-regionalnej po 1 roku i po 2 latach, przeżycia ogólnego po 2 oraz po 5 latach (należy mieć na uwadze, że w jednej z publikacji podano, że HR<sub>5 lat</sub>=0,73 [95% CI: 0,56; 0,95], p=0,018), przeżycie bez progresji po 2 latach, skumulowanej liczby stwierdzonych przerzutów odległych po 1 roku i 2 latach oraz nowotworów wtórnych po 2 latach obserwacji. Dla wyników leczenia podgrup pacjentów (podzielonych wg kryteriów zaawansowania zmian nowotworu, ogniska pierwotnego i rodzaju zastosowanej radioterapii) również nie wykazano i.s. różnic.<sup>1</sup>

Ponadto, na podstawie wyników badania wykazano brak i.s. różnicy pomiędzy ERT i RT w odniesieniu do oceny funkcjonowania oraz ogólnej oceny zdrowia i jakości życia, z wyjątkiem najlepszej oceny sprawności fizycznej ( $p=0,03$ ), w której i.s. różnica wskazywała na wyższą poprawę w grupie ERT. Dodanie cetuksymabu do radioterapii spowodowało i.s. poprawę jakości życia w porównaniu z RT w trakcie 4-tygodniowej obserwacji w 2 spośród 16 przeprowadzonych testów, za pomocą których dokonywano oceny: połykania ( $p=0,004$ ) i problemów z mową ( $p=0,028$ ).<sup>1</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa oparto na badaniach RCT. Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL oraz informacje pochodzące ze strony Prescrire.<sup>12</sup>

Na podstawie wyników analizy bezpieczeństwa po 3-letniej obserwacji wykazano, że działaniami niepożądanymi występującymi i.s. częściej w grupie ERT niż w grupie RT były: wysypka skórna o charakterze trądziku [(ERT: 87%, RT: 10%); (ERT: 17%, RT: 1%)], działania niepożądane związane z wstrzyknięciem leku [(ERT: 15%, RT: 2%); (ERT: 3%, RT: 0%)] odpowiednio we wszystkich stopniach nasilenia i w 3-5 stopniu nasilenia, a także utrata masy ciała (ERT: 84%, RT: 72%), nudności (ERT: 49%, RT: 37%), gorączka (ERT: 26%, RT: 13%), ból głowy (ERT: 19%, RT: 8%), świąd (ERT: 16%, RT: 4%) oraz dreszcze (ERT: 11%, RT: 5%) we wszystkich stopniach nasilenia. Pozostałe działania niepożądane, w tym także poważne działania charakterystyczne dla radioterapii (dotyczące najczęściej: przełyku, gruczołów ślinowych, krtani, błon śluzowych, tkanki podskórnej, kości oraz skóry) występowały z podobną częstością w obu grupach leczenia.<sup>1</sup>

Po 5-letniej obserwacji działaniami niepożądanymi występującymi i.s. częściej w grupie ERT niż w grupie RT były: wysypka trądzikowa [(ERT: 83,7%, RT: 9,9%); (ERT: 16,8%, RT: 1,4%)] odpowiednio we wszystkich stopniach nasilenia i w 3-4 stopniu nasilenia, reakcje skórne (ERT: 35,1%, RT: 21,2%) w 3-4 stopniu nasilenia oraz reakcje na wstrzyknięcie (ERT: 15,4%, RT: 1,9%) we wszystkich stopniach nasilenia. W pozostałych działaniach niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia, 3-4 stopień nasilenia oraz oddzielnie 4 stopień nasilenia) nie wykazano różnic i.s.<sup>1</sup>

Według danych pochodzących z ChPL głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne (>80% pacjentów), hipomagnezemia (>10% pacjentów) i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego (>10% pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami, u > 1% pacjentów z ciężkimi objawami). Ponadto, po podaniu cetuksymabu z radioterapią odnotowywano przypadki zapalenia błon śluzowych jamy ustnej, popromiennego zapalenia skóry, reakcji alergicznych na cetuksymab czy pogorszenie ogólnego stanu zdrowia.<sup>11</sup>

Zgodnie z informacjami z Prescrire (2010, 2006 r.) cetuksymab należy do leków z grupy „*androgenic activity*”, dlatego może powodować wysypkę o charakterze trądziku. Wstrzyknięcie jest związane z reakcją nadwrażliwości, a cetuksymab jest toksyczny w stosunku do komórek nabłonkowych, co prowadzi do zaburzeń skórnych (np. trądziku) u 90% pacjentów, a także do śródmiąższowego zapalenia płuc.<sup>12</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna, przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, dotyczyła oszacowania efektywności kosztów zastosowania ERT w porównaniu do RT u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem szyi i głowy, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Analizę przeprowadzono na poziomie pacjenta, z oszacowaniem kosztów i skutków klinicznych z perspektywy płatnika publicznego. Założono finansowanie cetyksymabu ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Na podstawie analizy wykazano, że ERT jest opcją kosztowo efektywną oraz kosztowo użyteczną. ICUR dla uzyskania 1 roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł 38,5 tys. zł/QALY w dożywotnim horyzoncie czasowym. ICER dla uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ponad 45 tys. zł/LYG, natomiast ICER dla uzyskania dodatkowego roku życia bez progresji choroby to około 31,7 tys. zł/PFSLYG.<sup>1</sup>

Na podstawie jednoczynnikowych analiz wrażliwości (uwzględniających zmianę kosztów terapii cetuksymabem, radioterapii, podania cetuksymabu, terapii działań niepożądanych, badań obrazowych, rutynowych badań kontrolnych, opieki paliatywnej/procedur ratujących życie, zmianę sposobu dyskontowania) wykazano, że jedyną zmienną kosztową wpływającą istotnie na wyniki analizy jest koszt terapii cetuksymabem. Wykazano również istotny wpływ dyskontowania (koszty i efekty zdrowotne pojawiające się po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia poddano dyskontowaniu odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5% w skali roku) na wyniki analizy, co wiąże się z faktem, że przewidywany czas przeżycia pacjentów jest stosunkowo długi, a większość kosztów związanych jest z początkową fazą leczenia (radioterapią i leczeniem cetuksymabem).<sup>1</sup>

W opinii analityków należy mieć na uwadze, iż w analizie ekonomicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny nie uwzględniono możliwości podania cetuksymabu w warunkach ambulatoryjnych. Dodatkowo należy zauważyć, iż populację docelową w analizie określono jako pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni przy pomocy chemioterapii, a następnie jako pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem szyi i głowy, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Pomimo przyjęcia powyższych założeń dotyczących obecności przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny, w ramach oszacowania kosztu opieki paliatywnej i terapii ratującej, uwzględniono koszt chemioterapii II rzutu (oszacowany na podstawie założenia terapii cisplatyną w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 3 cyklach leczenia). Odsetek pacjentów otrzymujących wyżej wymienione leczenie wyniósł odpowiednio w grupie RT i ERT: chemioterapia: 20,66% vs 17,54%, radioterapia II rzutu 5,63% vs 6,16%, chirurgia 11,74% vs 13,74%. Należy zauważyć, iż odsetki te odnoszą się do czasu obserwacji w badaniu. Nie można wykluczyć, iż pewien odsetek pacjentów otrzymał leczenie II linii w późniejszym czasie, co prowadziłoby do niedoszacowania kosztów.

Przedstawioną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w terapii lokalnie zaawansowanego SCCHN w populacji, która ma przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wykazano, że koszty leczenia oszacowane dla scenariusza przedstawiającego obecną sytuację wyniosły w kolejnych latach ██████████ zł, a przyszłego od ██████████ zł w 2011 do ██████████ zł w 2015 r.<sup>1</sup>

Według podmiotu odpowiedzialnego scenariusz najbardziej prawdopodobny wiąże się z dodatkowymi wydatkami z budżetu NFZ szacowanymi w przedziale od ██████████ zł w 2011 r. do ██████████ zł w 2015 r.<sup>1</sup>

Według podmiotu odpowiedzialnego scenariusz najbardziej prawdopodobny wiąże się z dodatkowymi wydatkami od ██████████ zł w 2011 r. do ██████████ zł w 2015 r. Scenariusz minimalny nie wiąże się z dodatkowymi wydatkami w 2011 roku, ale w kolejnych latach dodatkowe wydatki prawdopodobnie wyniosą od ██████████ zł w 2012 r. do ██████████ zł w 2015 r. Scenariusz maksymalny wiąże się z dodatkowymi wydatkami z budżetu NFZ szacowanymi w przedziale od ██████████ zł w 2011 roku do ██████████ zł w 2015 roku

Biorąc pod uwagę fakt, iż liczba pacjentów była jedynym elementem różnicującym poszczególne scenariusze, należy zaznaczyć, że scenariusz maksymalny jest najbliższy oszacowaniom ekspertów. Jego wynik zatem może być bliższy prawdziwym oszacowaniom. Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż uwzględnione efekty zdrowotne odnoszą się do populacji, w której nie określono, czy występują przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny.

Zarówno brytyjskie NICE (2008),<sup>13</sup> australijskie PBAC (2007),<sup>14</sup> szkockie SMC (2006, 2008),<sup>15</sup> jak i francuskie HAS (2006)<sup>16</sup> rekomendują finansowanie w ramach lecznictwa szpitalnego cetuksymabu w skojarzeniu z napromienianiem w leczeniu pacjentów z SCCHN. Rekomendacja NICE opiera się na wartości ICER równej 6 400 GBP. Większość spośród wymienionych podmiotów adresuje leczenie cetuksymabem do populacji niekwalifikującej się do chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, w dobrym stanie ogólnym, bez oznak przerzutów odległych.

## Dodatkowe uwagi Rady

Rada oczekuje, iż obniżenie ceny leku będzie proporcjonalne do wartości współczynników ICER w Polsce i Wlk. Brytanii (ok. 45 tys. zł vs. 6400 GBP).

Przeciwwskazania do stosowania cisplatyny w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w zakresie nefrotoksyczności, ototoksyczności i neurotoksyczności powinny być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

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

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński  
Wiceprzewodniczący Rady Konsultacyjnej

## Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem jako świadczenia gwarantowanego z zakresów terapeutycznych programów zdrowotnych” nr AOTM-OT-0432. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
2. Szczeklik A, et.al. Wybrane zagadnienia onkologii klinicznej. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
3. Gregoire V, et.al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010, 21(5): 184–186.  
[http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl\\_5/v184.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v184.full.pdf+html)
4. Polska Unia Onkologii (PUO). Szczegółowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego 2009.  
<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
5. Centrum Onkologii Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2008. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
6. Kawecki A Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2010.  
<http://www.opk.viamedica.pl/search.phtml>
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and neck cancers 2011.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
8. Federacja Hiszpańskich Towarzystw Onkologicznych (FHTO). Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. *Clinical and translational Oncology* 2010.  
<http://www.ttcgrupo.org/LinkClick.aspx?fileticket=xKW6VrShztI%3D&tabid=484>
9. C. Cripps, et.al. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer: Guideline Recommendations. *Cancer Care Ontario (CCO)* 2009.  
<http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=44117>
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of head and neck cancer. Quick reference guide 2006. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign90.pdf>
11. Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux®.
12. Prescrire. Drug-induced acneiform rash. *Prescrire Int.* 2010; 19 (109): 214-216.  
<http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck, 2008.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA145Guidance.pdf>
14. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Cetuximab, solution for IV infusion, 100mg in 50mL, Erbitux®, 2007  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6B176B262F9A26ABCA2572F7008007F8/\\$File/Cetuximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6B176B262F9A26ABCA2572F7008007F8/$File/Cetuximab.pdf)
15. Scottish Medicines Consortium (SMC). Cetuximab 2mg/ml intravenous infusion (Erbitux) No (279/06), 2006, 2008. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab\\_Erbitux\\_279-06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbitux_279-06.pdf),  
<http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/6251.html>

16. Haute Autorite de Sante (HAS). ERBITUX 2 mg/ml, Solution for infusion 1 bottle of 50 ml (CIP: 565 806–9), 2006. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab\\_Erbitux\\_279-06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbitux_279-06.pdf)