



Rekomendacja nr 58/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 8 sierpnia 2011 r.

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.

Zgodnie z przekazanym przez Ministra Zdrowia projektem Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, rekomendacja dotyczy stosowania panitumumabu w monoterapii w leczeniu paliatywnym (III linia) chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 – rak okrężnicy, rak zagięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy) po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny.

Uzasadnienie rekomendacji

Po zapoznaniu się z negatywnym stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, jak również ze złożonym przez jednego z członków Rady [REDAKTED] zdaniem odrębnym od przegłosowanego stanowiska Rady⁴, Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego w monoterapii w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 – rak okrężnicy, rak zagięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy) po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny.

Panitumumab, podobnie jak cetuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), ale w przeciwieństwie do cetuksymabu jest przeciwciałem ludzkim. Proponowane w programie kryteria, jakie mają spełniać chorzy kwalifikowani do leczenia cetuksymabem są identyczne, jak w przypadku panitumumabu. Wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność panitumumabu w leczeniu III linii raka jelita grubego. Lek znacząco wydłuża medianę przeżycia bez progresji u chorych bez zmutacji w genie KRAS. Skuteczność panitumumabu i cetuksymabu jest podobna. Analiza przeżyć całkowitych w badaniu była utrudniona ze względu na stosowanie leku badanego przy progresji w ramieniu kontrolnym (cross-over). Na podstawie dostępnych



informacji można również wnioskować, że bezpieczeństwo stosowania panitumumabu jest wyższe niż cetuksymabu, leczenie panitumumabem jest także wygodniejsze dla pacjenta, ponieważ lek podaje się raz na 2 tygodnie.^{4,5} Przeciwciała monoklonalne wydają się być jedyną opcją terapeutyczną w III linii leczenia raka jelita grubego o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Rada Konsultacyjna wydała na posiedzeniu w dniu 7 września 2010 stanowisko dotyczące panitumumabu, w którym uznała 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, **zalecając jednocześnie dalsze finansowanie panitumumabu jako chemioterapii niestandardowej, do czasu stworzenia nowego programu zdrowotnego uwzględniającego zasady oznaczania mutacji genu KRAS oraz ponownej oceny efektywności klinicznej.**

Prezes Agencji w rekomendacji z dnia 7 września uznał za zasadne finansowanie świadczenia w III linii leczenia pod warunkiem sprecyzowania w tworzonym programie zdrowotnym leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, zasad oznaczania mutacji genu KRAS i sposobu finansowania badań stanu genu KRAS, określenia ośrodków kompetentnych do wykonywania badań stanu genu KRAS oraz etapu w procesie diagnostyczno – terapeutycznym wykonywania tych badań. Do czasu wyjaśnienia powyższych kwestii Prezes Agencji rekomendował finansowanie terapii panitumumabem na zasadach dotychczasowych.⁵

Zdaniem Prezesa warunki określone w cytowanym stanowisku i rekomendacji zostały spełnione. Obecnie jest pięć zwalidowanych laboratoriów, które są w stanie pokryć zapotrzebowanie całego kraju na badania mutacji genu KRAS. Oznaczenia mutacji w genie KRAS przeprowadzane są przez następujące ośrodki w Polsce: Zakład Biologii Molekularnej i Zakład Patologii Molekularnej w Warszawie, Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Katedra Patomorfologii CMUJ w Krakowie oraz Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku. W programie określono również sposób pobierania materiału do oznaczenia genetycznego oraz sposób finansowania badania.²

Podkreślenia wymaga również fakt, że od czasu wydania poprzedniego stanowiska Rady oraz rekomendacji Prezesa, Europejska Agencja ds. Leków (EMA) w dniu 23 czerwca 2011 rozszerzyła wskazania rejestracyjne dla panitumumabu na stosowanie go wraz z chemioterapią, co świadczy o umacnianiu się pozycji klinicznej leku.⁴

Z uwagi na fakt, iż lek jest obecnie podawany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, nie ma pewności, że chorzy zawsze kwalifikowani są do terapii w sposób prawidłowy. Bardzo ważne jest ściśle określenie populacji, dla której lek byłby przeznaczony - potwierdzenie prawidłowości stanu genu KRAS (wykluczenie mutacji w kodonach 12 oraz 13 eksonu 1) i obecności białka EGFR (przynajmniej 1% komórek raka). Kryteria włączenia określone w programie zdrowotnym umożliwią podawanie leku pacjentom, u których przyniesie on największe korzyści.

Należy również wprowadzić ściśle monitorowanie leczonych osób, czego nie gwarantuje finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej. W przypadku uruchomienia

programu terapeutycznego dla leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, płatnik powinien zapewnić system sprawozdawczy oparty na zasadach rejestru pozwalający na monitorowanie zasad włączania do terapii zgodnie z przyjętymi kryteriami, a także działań niepożądanych terapii, co umożliwi ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii.

Wskazany trzyletni okres **warunkowego** finansowania świadczenia ze środków publicznych, podyktowany jest szybkim postępem w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego. Po tym czasie powinna nastąpić weryfikacja decyzji refundacyjnej na podstawie uaktualnionej oceny farmakoekonomicznej oraz ewentualne dalsze negocjacje dotyczące ceny lub instrumentów dzielenia ryzyka dla panitumumabu.

Problem zdrowotny

ICD-10: C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 - nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy.²

W strukturze zachorowań nowotwory jelita grubego zajmują obecnie drugie miejsce u obu płci (mężczyźni 11,9%, kobiety — 10,3%). W 2007 roku liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła 7 892 u mężczyzn i 6352 u kobiet co daje w sumie ok. 14,2 tys. populację chorych. W 2005 roku nowotwory jelita grubego stanowiły drugą u mężczyzn i trzecią u kobiet przyczyną 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.²

Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane, chociaż niewątpliwymi czynnikami ryzyka są predyspozycje genetyczne (szczegółowe omówienie niżej), gruczolowe polipy i niektóre choroby zapalne jelita grubego oraz czynniki środowiskowe (głównie dietetyczne). Większość raków jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka. Częstsze występowanie raka jelita grubego obserwuje się u osób pozostających na diecie z przewagą tłuszczów zwierzęcych oraz krwistego mięsa i jednocześnie ubogiej w błonnik, naturalne witaminy oraz wapń. Jednoczesny brak aktywności fizycznej, powtarzające się zaparcia i ekspozycja na dym tytoniowy zwiększają ryzyko. Zwiększone ryzyko zachorowania występuje u osób po 50. roku życia, a szczyt zachorowań przypada na 8. dekadę życia.²

Ocena zaawansowania klinicznego opiera się na podstawie klasyfikacji TNM (Tumor Nodus Metastases) lub klasyfikacji Dukes'a w modyfikacji Astler-Collera i Turnbulla. Rozpoznanie nowotworu jelita grubego opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych.²

Skutkiem następstwa choroby lub stanu zdrowia jest przedwczesny zgon. Świadczenie wpływa na zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.²

Według ekspertów klinicznych w Polsce stwierdza się około ■■■ zgonów rocznie z powodu raka okrężnicy i odbytnicy. Do leczenia chemioterapią kwalifikuje się około ■■■ chorych. Wykorzystany lek będzie u około ■■■ % chorych – tzn. ■■■ rocznie (w przypadku monoterapii).²

Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na raka jelita grubego w 2008 roku wyniosła łącznie 14 441, a liczba zgonów w 2008 roku – łącznie 9 915. Liczby zachorowań i zgonów

wg Krajowego Rejestru Nowotworów nie uwzględniają stopnia zaawansowania nowotworu ani rozpoznania histologicznego.²

Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C18-C20 populacja osób, u których możliwe jest trzeciorzutowe leczenie substancjami czynnymi: cetuksymab oraz panitumumab wyniesie łącznie około ■■■ pacjentów (cetuksymab – około ■■■ pacjentów, panitumumab – około ■■■ pacjentów). Na podstawie danych z systemów informatycznych Funduszu założono docelową wielkość populacji rzędu ■■■ pacjentów, w tym ■■■ pacjentów leczonych cetuksymabem oraz ■■■ pacjentów leczonych panitumumabem. Docelowa wielkość populacji możliwa do objęcia leczeniem w ramach proponowanego programu zdrowotnego może osiągnąć maksymalnie około ■■■ pacjentów.²

Pochodzące z analizy cetuksymabu w pierwszej linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami ograniczonymi do wątroby dane mówiące, że zgodnie z charakterystyką cetuksymabu około 75% pacjentów z rakiem jelita grubego wykazuje ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), natomiast około 50-70% (uśredniona wartość 60%) pacjentów posiada wariant dziki genu KRAS (z danych Centrum Onkologii w Warszawie wynika, że 62,5% pacjentów z rakiem jelita grubego w Polsce posiada gen KRAS niezmutowany, czyli typu dzikiego). Pochodzące z analizy wpływu na budżet płatnika panitumumabu w III/IV linii terapii pacjentów z zaawansowanym/ przerzutowym rakiem jelita grubego z typem dzikim KRAS dane dotyczące odsetka pacjentów leczonych III/ IV linią chemioterapii jest rzędu 40,51% (wartość uśredniona 40%) oraz średni odsetek rozpowszechnienia terapii schematami zawierającymi cetuksymab i panitumumab (terapię mAbs) w populacji chorych na raka jelita grubego jest rzędu około 7%.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leczenie celowane

Jedną z obecnie stosowanych metod terapii celowanej są inhibitory drobnocząsteczkowe lub przeciwciała monoklonalne. W wielu przypadkach stosowane leki ukierunkowane są na hamowanie zdolności przekazywania sygnałów przez różnego typu receptory o aktywności kinazy tyrozynowej. Jednym z podstawowych szlaków przekazywania sygnału jest szlak naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Zahamowanie głównego przekaźnika sygnału, jakim jest EGFR, za pomocą leku celowanego może jednak okazać się nieskuteczne, gdy dalsze elementy tego szlaku nie działają prawidłowo. W komórce prawidłowej sygnał z EGFR jest przekazywany na jeden z trzech podstawowych szlaków metabolicznych: szlak RAS/RAF/MAPK//ERG, szlak PI3K/AKT i szlak STAT. Nowotworem, w przebiegu którego gen kodujący białko K-RAS ma szczególne znaczenie zarówno w ocenie progresji, jak i wyborze terapii, jest rak jelita grubego. Gen K-RAS stanowi jeden z najczęściej ulegających mutacji protoonkogenów w ludzkich nowotworach: jelita grubego, trzustki, płuc. Zlokalizowany jest na ramieniu krótkim chromosomu 12 locus 12.1. Większość mutacji (ok. 90%) w genie K-RAS dotyczy kodonów 12 i 13. Znacznie rzadziej obserwuje się mutacje w kodonie 61 i innych. W przypadku jelita grubego częstość mutacji w kodonie 12 i 13 jest zbliżona (w kodonie 12 – 54%, w 13 – 42%). Istnieją także przypadki, w których klon komórek nowotworowych posiada mutacje w kodonie 12 i 13 jednocześnie (4%). W większości innych nowotworów, w których stwierdza się obecność mutacji w genie RAS, przeważają klony komórek z mutacjami w kodonie 12. Mutacje RAS są zmianami monoallelicznymi powstającymi we wczesnych etapach karcynogenezy (wczesne i średniozaawansowane gruczolaki), dlatego oznaczanie statusu mutacji genu KRAS jest ważnym elementem podczas podejmowania decyzji o kształcie dalszego leczenia. Przed rozpoczęciem terapii niezbędne jest określenie statusu genu KRAS. Zgodnie z informacją ujętą w Charakterystyce Produktu Leczniczego panitumumab wskazany jest jako: „Monoterapia raka jelita grubego 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, oksaliplatinę i irynotekan”.²

Polska Unia Onkologii 2009²

Obecnie nie zaleca się rutynowo chemioterapii paliatywnej u wszystkich chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia choroby. Leczenie należy podejmować u pacjentów z zadowalającą sprawnością ogólną i wydolnością ważnych narządów oraz bez współistniejących poważnych chorób dodatkowych. W leczeniu drugiej lub kolejnych linii można rozważyć zastosowanie cetuksymabu (monoterapia lub łącznie z irynotekaniem nawet po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem irynotekanu) lub panitumumabu (monoklonalne przeciwciało o działaniu blokującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu) w monoterapii. Uzasadnienie dla stosowania panitumumabu w ramach leczenia trzeciej linii (niepowodzenie 2-krotnie stosowanej chemioterapii paliatywnej) stanowią wyniki badania III fazy, w którym działanie leku porównano z postępowaniem objawowym. Znamienne różnice dotyczyły jedynie chorych bez mutacji genu K-RAS. Ocena stanu tego genu warunkuje kwalifikację pacjentów do leczenia. Dodatkowo, wrażliwości zwiększa bardzo wysoki koszt terapii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z przygotowanym przez Konsultanta Krajowego projektem terapeutycznego programu zdrowotnego, świadczenie obejmuje paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem: bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX-4 w II linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz cetuksymabu lub panitumumabu w monoterapii po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny.

Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, wykazującym duże powinowactwo i specyficzność wobec ludzkiego EGFR. EGFR stymuluje wzrost komórek normalnej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i podlega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych. Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywoływaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i naskórkowego czynnika wzrostu. 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 w następstwie pobudza inne białka wewnątrzkomórkowe, które przyczyniają się do proliferacji komórki, jej przeżycia i angiogenezy. Aktywne mutacje genu KRAS występują często w różnych ludzkich nowotworach i zaangażowane są zarówno w onkogenezę, jak i w progresję raka.²

Zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego część C podmiot odpowiedzialny wypełni w odpowiednim czasie następujący program badań, a ich wyniki posłużą jako podstawa do oceny rocznej profilu bezpieczeństwa korzyść/ryzyko: złożenie podsumowania raportu klinicznego z badania SPIRITT, w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem KRAS do 1 kwartału 2011, przeprowadzenie badania potwierdzającego stosowanie panitumumabu w monoterapii w zatwierdzonym wskazaniu.²

Komparatorem dla panitumumabu jest cetuksymab.²

Projekt terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” obejmuje paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 – rak okrężnicy, rak zagięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy) z wykorzystaniem: cetuksymabu lub panitumumabu w monoterapii po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny. Panitumumab jest wskazany w monoterapii raka jelita grubego 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. Kryteria kwalifikacji do programu to „potwierdzenie prawidłowości stanu genu KRAS

(wykluczenie mutacji w kodonach 12 oraz 13 eksonu 1) i obecności białka EGFR (przynajmniej 1% komórek raka)".²

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczy „leczenia raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego”.²

Efektywność kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono złożony przegląd systematyczny, w tym wykonano wyszukiwania własne. Analiza opiera się na porównaniu skuteczności panitumumabu (1 badanie RCT III fazy i 4 badania II fazy) oraz cetuksymabu (1 badanie RCT III fazy i 2 badania II fazy) stosowanych w terapii III rzutu zaawansowanego raka jelita grubego. Populację ocenianą stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego, po progresji po leczeniu pochodnymi fluoropirymidyn, irynotekaniem i oksaliplatyną, (późniejsza analiza podgrup pod względem obecności mutacji KRAS w publikacji Amado 2008). Komparatorami były cetuksymab i BSC (Best Supportive Care).²

Charakterystyka badań – panitumumab²

Skuteczność i bezpieczeństwo panitumumabu oceniano w jednym badaniu klinicznym bez zaślepienia kontrolowanym placebo porównującym panitumumab ze standardową terapią wspomagającą BSC. Włączani byli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem jelita grubego po wcześniejszej terapii pochodnymi fluoropirymidynami, irynotekaniem, oksaliplatyną (Van Cutsem 2007; faza przedłużona Van Cutsem 2008, wpływ mutacji KRAS publikacja Amado 2008). Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) zostało określone jako najlepsze leczenie paliatywne według opinii badacza z wykluczeniem leków przeciwnowotworowych. Protokół badania zakładał, że pacjenci z grupy BSC u których wystąpiła progresja choroby mieli możliwość otrzymania leczenia panitumumabem w fazie przedłużonej badania. Do analizy włączono także 4 badania II fazy spośród tylko jedno (Hecht 2007) opublikowano w postaci pełnego tekstu. W żadnym z poniższych badań nie przedstawiono wpływu mutacji KRAS na wynik leczenia.

Efektywność kliniczna panitumumabu (Van Cutsem 2007, Van Cutsem 2008): stosowanie leczenia panitumumabem wpływało statystycznie istotnie na przeżycie wolne od progresji choroby, uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie i stabilizację choroby. Nie odnotowano istotnie statystycznej różnicy w odniesieniu do przeżycia całkowitego i odpowiedzi całkowitej na leczenie. Wyniki fazy przedłużonej nie wskazały istotnego statystycznie wpływu panitumumabu na przeżycie całkowite (HR=0,70; 95% CI:0,47;1,05). Odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź+ częściowa odpowiedź) wykazało 20 pacjentów (11%). Stabilizację choroby wykazano u 58 (33%) pacjentów. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby wyniosła 9,4 tyg. (CI 95% 8,0;13,4).²

Subpopulacja pacjentów z/bez mutacji KRAS – badanie III fazy oraz fazy przedłużonej (Amado 2008): przeżycie wolne od progresji dla panitumumabu vs BSC było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów bez mutacji KRAS (Wild type KRAS) (HR=0,45; 95%CI: 0,34; 0,59) w porównaniu do pacjentów z mutacją KRAS (HR=0,99; 95%CI: 0,73; 1,36). Mediana czasu do progresji choroby dla pacjentów bez mutacji KRAS wynosiła 12,3 tyg. w grupie panitumumabu i 7,3 tyg. w grupie BSC. Nie zaobserwowano różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami w zależności od genu KRAS. Analiza w fazie przedłużonej wykazała natomiast istotny wpływ na przeżycie w populacji bez mutacji genu KRAS. Wyniki badań II fazy należy także traktować z ostrożnością ze względu na niską jakość metodologiczną (0/5 pkt w skali Jadad). Czas do progresji wynosił od 8 do 14 tygodni (Hecht 2008). Mediana przeżycia całkowitego wahała się od 27 do 43 tygodni. W badaniach nie analizowano wpływu mutacji KRAS na wyniki leczenia.²

Efektywność kliniczna cetuksymabu

Do analizy włączono 572 pacjentów - 287 w grupie cetuksymabu + BSC oraz 285 pacjentów w grupie BSC. W badaniach II fazy cetuksymab w porównaniu z BSC wpływa istotnie na przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie i stabilizację choroby. Jednym z analizowanych punktów końcowych była jakość życia (funkcjonowanie fizyczne i ogólna ocena stanu zdrowia) po 8 i 16 tygodniach. Wykazano istotną statystycznie różnicę tzn. odnotowano mniejszy spadek w obniżeniu jakości życia po 8 i 16 tygodniach (funkcjonowanie fizyczne i ogólna ocena stanu zdrowia leczenia na korzyść cetuksymabu w porównaniu do BSC) na korzyść cetuksymabu.²

Wyniki analizy subpopulacji pacjentów z/bez mutacji KRAS dla skuteczności cetksymabu+BSC vs BSC przedstawiono w publikacji Karapertis 2008. Wykazano, iż leczenie cetuksymabem w porównaniu z BSC istotnie statystycznie zwiększa w grupie pacjentów z KRAS przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji.²

W porównaniu pośrednim panitumumabu i cetuksymabu nie wykazano różnic istotnych statystycznie w analizie przeżywalności w okresie roku i przeżyć wolnych od progresji po 6 miesiącach między panitumumabem a cetuksymabem. Odsetek odpowiedzi całkowitych i częściowych wynosił w grupie panitumumabu 10% w grupie cetuksymabu 8% (różnica nieistotna statystycznie). W analizie nie wykazano różnic istotnych statystycznie w analizie przeżywalności w okresie roku i przeżyć wolnych od progresji po 6 miesiącach pomiędzy lekami.²

Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Na podstawie analizy wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, którzy przyjmowali panitumumab w monoterapii (n = 1052), najczęściej opisywane działania niepożądane to reakcje skórne występujące u 93% pacjentów. Reakcje te są związane z farmakologicznym działaniem produktu panitumumab i na ogół mają postać łagodną do umiarkowanej; 12% reakcji stanowią reakcje ciężkie (stopnia 3. lub wyższego wg skali NCI-CTC). Często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit [nudności (30%), biegunka (27%) i wymioty (22%)]; zaburzenia ogólne [uczucie zmęczenia (35%)]; zakażenia i zarażenia pasożytnicze [zanokcica (21%)] oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej [świąd (53%), rumień (52%), trądzikowate zapalenie skóry (51%), wysypka (38%)].³

Profil bezpieczeństwa panitumumabu u pacjentów z ekspresją genu KRAS typu dzikiego (n = 394) był ogólnie zgodny z powyższym opisem dla monoterapii raka jelita grubego z przerzutami (n = 1052). Jediną różnicą było występowanie zaburzeń w obrębie paznokci oraz hipomagnezemia, które u pacjentów z ekspresją genu KRAS typu dzikiego stwierdzono jako bardzo częste ($\geq 1/10$), a w całej populacji pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami leczonych monoterapią – jako częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); zapalenie jamy ustnej i trądzik zgłaszano jako częste działania niepożądane w grupie pacjentów z ekspresją genu KRAS typu dzikiego i jako bardzo częste w całej populacji pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami otrzymujących monoterapię. Dodatkowo, skurcz oskrzeli, niedociśnienie oraz nadciśnienie były zgłaszane jako niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) w całej populacji pacjentów stosujących monoterapię w raku jelita grubego z przerzutami, a w grupie pacjentów z ekspresją genu KRAS typu dzikiego zgłaszano je jako częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).³

Do obserwowanych działań niepożądanych należały też zaburzenia żołądka i jelit, wysypki skórne oraz reakcje związane z infuzją (w tym reakcje anafilaktyczne).

We wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwnowotworowymi i (lub) monoterapii, do najcięższych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem panitumumabem należały: zator płucny, ciężka reakcja toksyczna na skórę powikłana zakażeniami i zgonem septycznym, reakcje związane z infuzją i hipomagnezemia. Działaniami niepożądanymi wymagającymi przerwania leczenia panitumumabem były: reakcje związane z infuzją, ciężka reakcja toksyczna na skórę i zanokcica.³

Stwierdzono także toksyczny wpływ na oko - u 0,2% do 0,7% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym obserwowano wystąpienie innych niż ciężkie przypadków zapalenia rogówki. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko obserwowano ciężkie przypadki zapalenia rogówki lub wrzodziejącego zapalenia rogówki.³

Dane z badań klinicznych

Bezpieczeństwo: panitumumab vs BSC

W populacji ogólnej (bez podziału na podgrupy z i bez mutacji KRAS) dla badań III fazy stwierdzono następującą liczbę pacjentów, u których stosowanie panitumumabu wiązało się z co najmniej jednym działaniem niepożądanym (łącznie: RR=1,16; NNH=8; w stopniu 3: RR=1,87; NNH=7), dermatologiczne działania niepożądane (łącznie: RR=10,02; NNH=2), trądzikowe zapalenie skóry (łącznie: RR=72,55; NNH=2; w 3 stopniu: PETOOR=8,12, NNH=14), rumień (łącznie: RR=74,59; NNH=2; w stopniu 3: RR=7,93; NNH=20), świąd (łącznie: RR=26,57; NNH=2; w stopniu 3: PETOOR=7,69; NNH=46), złuszczenie się skóry (łącznie: PETOOR=9,92; NNH=5; w stopniu 3: PETOOR=7,69; NNH=46), zanokcica (łącznie: PETOOR=9,87; NNH=5), wysypka (łącznie: RR=23,5; NNH=6), pęknięcie skóry (łącznie: RR=45,98; NNH=6), hypomagnezemia5 (łącznie: RR=41,90; NNH=3).²

Działania niepożądane związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej wystąpiły u 90% pacjentów z grupy panitumumab oraz u ok. 9% w grupie BSC. Hipomagnezemia została stwierdzona u ok. 35,8% z grupy panitumumabu oraz u ok.1% pacjentów z grupy BSC.²

Efektywność kosztowa

Celem analizy jest ocena efektywności ekonomicznej cetuksymabu w porównaniu z panitumumabem stosowanym w III linii leczenia chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego bez mutacji genu KRAS (typ dziki). Z uwagi na porównywalną efektywność ocenianych interwencji przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Z powodu braku możliwości oszacowania kosztów monitorowania terapii w podziale na tygodnie leczenia (zgodnych z aktualnym projektem programu zdrowotnego nie przeprowadzono analizy kosztów-efektywności, ani pełnej analizy kosztów -konsekwencji - szacunków średnich całkowitych kosztów linii leczenia cetuksymabem i panitumumabem na podstawie danych klinicznych o progresji i przeżywalności.²

Populację rozważaną w analizie ekonomicznej stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego, u których doszło do progresji po leczeniu pochodnymi fluoropirymidyn, irynotekaniem i oksaliplatyną.²

W analizie porównano monoterapię cetuksymabem i panitumumabem, których dawki zależne są, odpowiednio, od powierzchni i masy ciała: cetuksymab (dawka nasycająca 400 mg/m², a następnie 250 mg/m² podawane co tydzień) oraz panitumumab w dawce 6 mg/kg co dwa tygodnie dożylnie. Średnie zużycie leków oszacowano zakładając średnią masę ciała pacjenta równą 73 kg oraz średnią powierzchnię ciała równą 1,73 m².²

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono zatem wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne (pominięto bezpośrednio koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie). Warto podkreślić, że ze względu na rodzaj porównywanych interwencji (dwa rodzaje chemioterapii) oraz stopień zaawansowania choroby pominięte koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie ma wpływu na ostateczny wynik analizy ekonomicznej.²

W analizie minimalizacji kosztów porównano koszty jednego pełnego cyklu terapii cetuksymabem i panitumumabem. Przyjęto 2 tygodniowy okres pełnego cyklu (biorąc pod uwagę częstość podawania panitumumabu - co 2 tygodnie). Założono, że krzywe przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji są identyczne dla obydwu terapii.²

Analiza kosztów

Cena cetuksymabu, na podstawie katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, wynosi ■ PLN za 1 mg. Cena panitumumabu wynosi ■ PLN za 100 mg substancji czynnej (cena producenta). Koszt podania leków wynosi ■ PLN (na podstawie katalogu świadczeń NFZ). Koszt 1 dnia opieki paliatywnej jest równy kosztowi opieki paliatywnej w hospicjum stacjonarnym (kod z katalogu NFZ: 5.15.00.0000002). Na podstawie opinii NFZ z dnia 25 lipca 2011 r. oraz załącznika do projektu programu zdrowotnego koszty kwalifikacji i monitorowania terapii (z wyłączeniem badań ujętych w ramach świadczenia hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym) szacuje się na około ■ PLN (■ punkty). Koszt opieki paliatywnej to ■ PLN za osobodzień wg NFZ.²

Szacunkowy koszt włączenia do programu i monitorowania terapii (analiza minimalizacji kosztów)

Cetuksymab vs panitumumab – 1 cykl

Z perspektywy płatnika koszt pierwszego cyklu terapii (2 tygodni) panitumumabem wynosi ■ PLN, natomiast cetuksymabem ■ PLN. Terapia cetuksymabem jest droższa od terapii panitumumabem o ■ PLN. 2 (od ■ PLN do ■ PLN w analizie wrażliwości).²

Cetuksymab vs panitumumab – drugi i kolejne cykle

Z perspektywy płatnika koszt jednego cyklu terapii (2 tygodni) panitumumabem wynosi ■ PLN, natomiast cetuksymabem ■ PLN. Terapia panitumumabem jest tańsza od terapii cetuksymabem o ■ PLN (od ■ PLN do ■ PLN w analizie wrażliwości).²

Cetuksymab vs panitumumab – koszty terapii pacjenta włączonego do programu zdrowotnego

Z uwagi na fakt, że maksymalne przeżycie bez progresji pacjentów leczonych panitumumabem w badaniu Amado 2008 wynosi 50 tygodni przeanalizowano różnicę kosztów terapii cetuksymabem i panitumumabem dla 5, 10, 15, 20 i 25 cykli, które dla wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio: ■ PLN, ■ PLN, ■ PLN, ■ PLN oraz ■ PLN. Całkowite koszty leczenia panitumumabem (25 cykli) wynoszą ■ PLN (od ■ PLN do ■ PLN), zaś całkowite koszty leczenia cetuksymabem wynoszą ■ PLN (od ■ PLN do ■ PLN.). Różnica kosztów (na korzyść panitumumabu) wynosi ■ PLN (od ■ PLN do ■ PLN).²

Wpływ na budżet płatnika

Opracowanie zostało wykonane w celu przedstawienia dostępnych danych na temat skutków finansowania ze środków publicznych substancji cetuksymab oraz panitumumab w ocenianym w AOTM programie zdrowotnym leczenia raka jelita grubego.²

Opracowanie zostało oparte na: opinii Prezesa NFZ z dnia 25 lipca 2011 r., znak pisma NFZ/CF/DGL/2011/073/0212/W /19342/MJ, dotyczącej możliwych skutków dla systemu ochrony zdrowia finansowania programu leczenia raka jelita grubego, Executive Summary. Panitumumab w terapii III linii chorych z zaawansowanym/ przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji w genie KRAS, wersja 1.0, Kraków 2011 + uzupełnienia w postaci arkuszy Excel (analiza ekonomiczna i wpływu na budżet wersja 2.0) przekazanych na prośbę AOTM przez podmiot odpowiedzialny, firmę Amgen oraz analizie wpływu na budżet płatnika panitumumabu w III/IV linii terapii pacjentów z zaawansowanym/ przerzutowym rakiem jelita grubego z typem dzikim KRAS (wersja 2.0 z 2010 r.) przekazanej przez firmę Amgen.²

Cetuksymab i panitumumab są dla siebie wzajemnie komparatorami. Obecnie substancje te są finansowane z budżetu płatnika publicznego w następujący sposób: cetuksymab z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (umowa leczenie szpitalne: chemioterapia), panitumumab w ramach indywidualnych zgód w programie chemioterapii niestandardowej (umowa leczenie szpitalne: programy zdrowotne). Dostępne dane NFZ, które zostały wykorzystane dotyczą w przypadku panitumumabu stosowania tej substancji w omawianym wskazaniu, natomiast w przypadku cetuksymabu dotyczą zbiorczych danych na temat leczenia tą substancją raka jelita

grubego, bez uwzględnienia sposobu podawania (monoterapia, czy terapia skojarzona) i różnicowania linii leczenia.²

Populacja

Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C18-C20 populacja osób, u których możliwe jest trzeciorzutowe leczenie substancjami czynnymi: cetuksymab oraz panitumumab wyniesie łącznie około ■■■ pacjentów (cetuksymab – około ■■■ pacjentów, panitumumab – około ■■■ pacjentów). Na podstawie danych z systemów informatycznych Funduszu założono docelową wielkość populacji rzędu ■■■ pacjentów, w tym ■■■ pacjentów leczonych cetuksymabem oraz ■■■ pacjentów leczonych panitumumabem.²

Koszty substancji czynnych

Koszt panitumumabu: zgodnie z informacjami zawartymi w przekazanej analizie wpływu na budżet płatnika panitumumabu w III/IV linii terapii pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego z typem dzikim KRAS cena 1 mg substancji czynnej zaproponowana przez producenta leku wynosi ■■■ PLN, tj. wycena punktowa rzędu ■■■ pkt. Cena punktu przyjęta przez NFZ jest ceną przedstawioną przez autorów analiz w Executive Summary z 2011 r.. Według analityków AOTM jest to ■■■ cena niż ta podlegająca ocenie w 2010 r. AOTM zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o wyjaśnienie rozbieżności w cenie 1 mg substancji czynnej. W odpowiedzi podmiot wskazał, iż cena ■■■ PLN za 1 mg panitumumabu jest ceną, która powinna być brana pod uwagę w obliczeniach. NFZ w swojej opinii opierał się na niewłaściwej cenie.²

Koszt cetuksymabu: wycena 1 mg substancji czynnej cetuksymab, wynikająca z Zarządzenia Nr 38/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lipca 2011 r., wynosi ■■■ pkt., tj. około ■■■ PLN.²

Koszty diagnostyki i realizacji programu zdrowotnego

Zgodnie z informacjami w analizie cetuksymabu w pierwszej linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami ograniczonymi do wątroby przyjęto koszt badania genetycznego w celu identyfikacji statusu genu KRAS rzędu około ■■■ PLN. Natomiast we wcześniejszych analizach Funduszu dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przyjmowano koszt badania genetycznego mającego na celu wykrycie mutacji aktywujących w genie receptora EGF rzędu ■■■ PLN. W Analizie wpływu na budżet płatnika panitumumabu w III/IV linii terapii pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego z typem dzikim KRAS wskazano koszt badania KRAS/ EGFR rzędu ■■■ PLN. Obliczając wysokość ryczałtu za diagnostykę genu KRAS przyjęto koszt badania na poziomie ■■■ PLN.²

Biorąc pod uwagę załączony opis programu zdrowotnego leczenia raka jelita grubego, roczny ryczałt za diagnostykę obliczony w oparciu o badania laboratoryjne i inne badania wskazane w załączniku nr 1 do projektu programu wyniósłby około ■■■ punktów (roczny koszt około ■■■ PLN).²

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto pięcioletni horyzont czasowy, zakładając, że stan wysycenia populacji docelowej dla substancji czynnych w rozważanym wskazaniu zostanie osiągnięty w horyzoncie dwóch lat. Wydaje się, że stan wysycenia dla cetuksymabu jest już osiągnięty i ustalony. Nie ma wiarygodnych argumentów przemawiających za opinią NFZ, że stan wysycenia dla panitumumabu zostanie osiągnięty w ciągu ■■■ lat.²

Czas trwania leczenia oraz dawkowanie

Dla potrzeb analizy przyjęto, że cetuksymab będzie przyjmowany przez pacjentów przez 4 miesiące. Dawka cetuksymabu wynosi: pierwsza – 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie (wlew 2-godzinny), kolejne – 250 mg/m² dożylnie (wlew 1-godzinny). Rytm – 7 dni.²

Dla potrzeb analizy oraz na podstawie danych z systemów informatycznych NFZ przyjęto, że panitumumab będzie przyjmowany przez pacjentów przez 4 miesiące. Dawka panitumumabu wynosi 6 mg/kg masy ciała dożylnie (wlew 1-godzinny). Rytm – 14 dni.²

Prognozowany roczny koszt realizacji programu terapii cetuksymabem i panitumumabem w III linii leczenia

Według opinii NFZ w roku 2012 przy założeniu populacji – ■ lub ■ osób leczonych panitumumabem, suma kosztów wyniesie odpowiednio ■ PLN i ■ PLN, w roku 2014 i odpowiednio w kolejnych latach – ■ PLN (po ■ osób). W roku 2012 przy założeniu populacji – ■ lub ■ osób leczonych cetuksymabem, suma kosztów wyniesie odpowiednio ■ PLN i ■ PLN, w roku 2014 i odpowiednio w kolejnych latach – ■ PLN (po ■ osób).

Dotychczasowe koszty finansowania cetuksymabu i panitumumabu

Zgodnie z NFZ liczba pacjentów, którzy otrzymywali którekolwiek z analizowanych przeciwciał: cetuksymab lub panitumumab i koszty finansowania przedstawiają się następująco: w 2009 roku leczono panitumumabem ■ osób (kwota refundacji ■ PLN), cetuksymabem – ■ osób (kwota refundacji ■ PLN), w 2010 roku leczono panitumumabem ■ osób (kwota refundacji ■ PLN), cetuksymabem – ■ osób (kwota refundacji ■ PLN), w I kwartale 2011 roku leczono panitumumabem ■ osób (kwota refundacji ■ PLN), cetuksymabem – ■ osób (kwota refundacji ■ PLN).²

Podsumowanie

Cetuksymab

Można przyjąć, że maksymalnie leczonych cetuksymabem będzie ■ pacjentów, a roczny koszt finansowania wyniesie ■ PLN. Spodziewać się można ewentualnie zmniejszenia populacji leczonych chorych ze względu na ograniczenie wskazań do stosowania w proponowanym programie zdrowotnym. Można się spodziewać, że ulegnie zmniejszeniu w stosunku do danych z 2010 r. (wskazano ten rok, jako ostatni rok, dla którego mamy całościowe dane). Spadek może być nawet trzykrotny.

Panitumumab

Wykazana liczba pacjentów – ■ - leczonych panitumumabem może stanowić tylko ogólną wskazówkę, trudno przewidzieć, jak po zmianie sposobu finansowania z chemioterapii niestandardowej na program zdrowotny zmieni się populacja leczonych pacjentów. Roczny koszt finansowania wyniesie ■ PLN. Można zakładać, że ograniczenie stosowania cetuksymabu do monoterapii, tak jak ma to miejsce dla panitumumabu spowoduje zrównanie liczby pacjentów leczonych każdym z tych leków. Co więcej, w analizie ekonomicznej wykazano, że terapia panitumumabem jest tańsza niż terapia cetuksymabem, co może spowodować, że lek ten będzie docelowo częściej stosowany niż cetuksymabu.²

Roczny koszt terapii oboma lekami

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty i odnosząc się do ■ PLN, jaką NFZ przeznaczył na oba leki w 2010 r. można zakładać, że w przyszłości finansowanie omawianych leków w przedstawionym programie zdrowotnym powinno przynieść zmniejszenie wydatków. Opinia ta nie uwzględnia ewentualnego wzrostu liczebności populacji, a co za tym idzie kosztów finansowania, zależnego od wzrostu zachorowań na raka jelita grubego w populacji przy założeniu, że cena każdego z ww. leków pozostanie taka sama.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne, z czego tylko jedna nie zaleca stosowania panitumumabu w leczeniu raka jelita grubego.

USA, National Comprehensive Cancer Network – NCCN Guidelines Colon Cancer Version 3.2011; National Comprehensive Cancer Network – NCCN Guidelines Rectal Cancer Version 4.2011²

W III linii leczenia NCCN zaleca cetuksymab (KRAS WT) + irynotekan, a u pacjentów nie tolerujących tej kombinacji rozważyć monoterapię cetuksymabem lub panitumumabem (KRAS WT), w przypadku niepowodzenia terapii FOLFIRI/irynotekan, FOLFOX/CapeOX lub irynotekan/irynotekan+/-oksalipłaty/FOLFIRI w II linii leczenia.

U pacjentów nie kwalifikujących się do intensywnej terapii w I linii leczenia zaleca się 5-FU + leukoworyna ± bewacyzumab lub cetuksymab (KRAS WT) (kat. 2B) lub panitumumab (KRAS WT) (kat. 2B). W przypadku stwierdzenia poprawy stosuje się terapię inicjująco po I progresji, jeśli terapia nie odniosła skutku - stosuje się BSC (Best Standard Care).

ESMO (European Society for Medical Oncology) Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment 2010²

Panitumumab stosowany w monoterapii wydłużał przeżycie wolne od progresji w porównaniu do BSC. Badania dla panitumumabu nie wykazały różnic w przeżyciu całkowitym (cross-over grup). Skuteczność cetuksymabu i panitumumabu ogranicza się do pacjentów bez mutacji KRAS (typ dziki) dlatego przeciwciała anti-EGFR nie należy stosować u pacjentów ze zmutowanym genem KRAS. Szacuje się, że około 40% spośród całej populacji przerzutowego raka jelita grubego ma mutację genu KRAS, natomiast mutacja w genie BRAF dotyczy około 5-10% populacji. Mutacje KRAS i BRAF są mutacjami wykluczającymi się. Przeciwciała anti-EGFR wywołują wysypkę u większości leczonych pacjentów. Hipomagnezemia jest również specyficznym działaniem niepożądanym dla tej grupy leków.

Prescrire International 2008²

Dodanie panitumumabu do leczenia objawowego pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego po niepowodzeniu leczenia dwoma najczęściej stosowanymi schematami niewiele zwiększa przeżycie i przeżycie wolne od progresji. Podobnie jak inne przeciwciała anti-EGFR panitumumab wywołuje poważne działania niepożądane u większości pacjentów do których należą skórne reakcje nadwrażliwości.

Wielka Brytania, Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle), 2009²

U pacjentów z dobrym rokowaniem panitumumab może spowodować niewielkie wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby. EMA wydała warunkowe pozwolenie do obrotu, co oznacza, że producent nadal ma pewne obowiązki do wypełnienia. Dowody naukowe dotyczące panitumumabu są ograniczone. Wydaje się, że ograniczenie stosowania panitumumabu do wyselekcjonowanej populacji tj. pacjentów bez mutacji genu KRAS, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia korzyści klinicznej, choć jest ona niewielka.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji finansowych, z czego 3 nie zalecają finansowania panitumumabu w leczeniu raka jelita grubego.

Kanada, Committee to Evaluate Drugs (CED), 2009²

CED rekomenduje finansowanie panitumumabu ze środków Cancer Care Ontario's New Drug Funding Programme w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego zgodnie z kryteriami. Wstępne kryteria włączenia do programu dotyczą pacjentów u których stwierdzoną ekspresję EGFR oraz brak mutacji genu KRAS tzw. wild-type, są to pacjenci po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu fluoropirymidyną, oksaliplatyną oraz irinotekaniem. CED zwróciło uwagę na kliniczne korzyści wynikające ze stosowania

panitumumabu i uzasadnione wydatki na terapię wybranych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Walia, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), 2009 ²

Podmiot odpowiedzialny nie aplikował o wydanie rekomendacji. W związku z tym All Wales Medicines Strategy Group nie popiera stosowania panitumumab w ramach NHS Wales w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2008 ²

Podmiot odpowiedzialny nie aplikował do SMC w sprawie wydania rekomendacji. W związku z tym faktem SMC nie rekomenduje stosowania panitumumabu w leczeniu raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami wykazującego ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu z genem KRAS bez mutacji (typ dziki), po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan w ramach NHS Scotland.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS) 2008 ²

Pozytywna opinia Komisji Przejrzystości dla wpisania panitumumabu na listę leków stosownych w szpitalnictwie, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i dawkowaniem. Komisja wnioskuje o przeprowadzenie opisowego badania pacjentów leczonych na raka jelita grubego panitumumabem. Celem takiego badania jest rzeczywisty opis leczenia oraz warunków stosowania panitumumabu. Czas trwania badania powinien zostać uzasadniony przez niezależny komitet naukowy.

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2008 ²

PBAC odrzucił wniosek podmiotu odpowiedzialnego o umieszczenie panitumumabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z genem K-RAS bez mutacji (wild type) po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną, irinotekaniem i oksaliplatiną. na liście leków refundowanych (oraz w programie chemioterapii - Chemotherapy Pharmaceuticals Access Program) z powodu niepewności co do zakresu korzyści klinicznych terapii w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej, zarówno pod względem przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia oraz względu na wysoki i niepewny współczynnik opłacalności.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-407/GB/11) oraz pism: z dnia 15 maja 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-435/GB/11) oraz z dnia 27 maja 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-426/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego”, na podstawie art. 31a-c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 73/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 73/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu

- substancji czynnej panitumumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport AOTM-OT-430-12, Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab Vectibix® w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, ocena świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
 3. Charakterystyka produktu leczniczego.
 4. Zgłoszone zdanie odrębne [REDACTED] Rady Konsultacyjnej [REDACTED].
 5. Rekomendacja nr 32/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 września 2010 r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego panitumumab (Vectibix) jako III linia leczenia”, jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszy Zdrowia.