



## Rekomendacja nr 59/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 8 sierpnia 2011 r.

### **w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii na finansowanie w ramach programu zdrowotnego**

**Prezes Agencji rekomenduje** zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego 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 cetuksymabu 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**

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” 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.

Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż zgodnie z dowodami naukowymi stosowanie cetuksymabu w III linii terapii przerzutowego raka jelita grubego powoduje znaczne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz ma korzystny wpływ na jakość życia chorych bez mutacji w genie KRAS.

Badania kliniczne pokazują, że cetuksymab w III linii leczenia w porównaniu do standardowej chemioterapii znamienne wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby – różnica to 1,8 miesiąca oraz czas przeżycia całkowitego – różnica to 4,7 miesiąca.

Cetuksymab, podobnie jak panitumumab, jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Na podstawie dostępnych badań można również wnioskować, że skuteczność panitumumabu i cetuksymabu jest podobna. Proponowane w programie kryteria, jakie mają spełniać chorzy



kwalfikowani do leczenia cetuksymabem są identyczne, jak w przypadku panitumumabu. Przeciwciała monoklonalne wydają się być jedyną opcją terapeutyczną w III linii leczenia raka jelita grubego o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Z uwagi na fakt, iż lek jest obecnie podawany w ramach katalogu chemioterapii, nie ma pewności, że chorzy zawsze kwalfikowani są w sposób prawidłowy. Bardzo ważne jest ścisłe 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. 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.<sup>2</sup>

Należy również wprowadzić ścisłe monitorowanie leczonych osób. 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 postępowaniem 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 cetuksymabu.

### **Problem zdrowotny**

W strukturze zachorowań nowotwory jelita grubego (najczęściej rak) zajmują obecnie drugie miejsce u obu płci (mężczyźni — 11,9%, kobiety — 10,3%). W 2005 roku liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła ponad 7000 u mężczyzn i ponad 6000 u kobiet. W 2005 roku nowotwory jelita grubego stanowiły drugą u mężczyzn i trzecią u kobiet przyczynę zgonów nowotworowych. Z powodu tego nowotworu zmarło niemal 5000 mężczyzn i ponad 4300 kobiet. Zachorowalność i umieralność zwiększają się u obu płci wraz z przechodzeniem do kolejnych grup wiekowych, przy czym wzrost jest szybszy u mężczyzn. W populacji mężczyzn z rozpoznaniem nowotworów jelita grubego 62% występuje u osób powyżej 65. roku życia, podczas gdy u kobiet — 66% (zgony odpowiednio — 70% i 77%). Liczba zachorowań maleje u obu płci dopiero po 75. roku życia. Rosnący trend umieralności utrzymuje się nawet powyżej 65. roku życia u mężczyzn, podczas gdy u starszych kobiet tempo wzrostu umieralności ulega zahamowaniu. Najwięcej zachorowań w populacji mężczyzn notuje się w województwach wielkopolskim, zachodniopomorskim i lubuskim, a u kobiet największe zagrożenie nowotworami jelita grubego występuje w województwach opolskim, wielkopolskim i śląskim. Wskaźnik zachorowania/zgony jest ogólnie wyższy u kobiet. Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych

na nowotwory jelita grubego w Polsce wynosi około 30–33% i jest nieco wyższy w przypadku raka odbytnicy w porównaniu z rakiem okrężnicy (w krajach Europy Zachodniej odsetki te sięgają 50%).<sup>2</sup>

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 (głównie 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. Zaleca się usuwanie wszystkich polipów stwierdzanych endoskopowo. 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. Jednocześnie 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. Ostatnio propaguje się badania nad potencjalnie ochronnym wpływem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.<sup>2</sup>

Rozpoznanie nowotworu jelita grubego opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych. W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać: badanie przedmiotowe jamy brzusznej, badanie per rectum, u kobiet badanie per vaginam w przypadku zajęcia ściany przednio-bocznej odbytnicy, badania endoskopowe (rektoskopia, fibrosigmoideoskopia, kolonoskopia) lub badanie materiału biopsyjnego pobranego podczas endoskopii. W każdym przypadku obowiązują zasady ogólnego badania lekarskiego z oceną objawów otrzewnowych, napięcia powłok jamy brzusznej i osłuchiwania perystaltyki.<sup>2</sup>

Według Krajowego Rejestru Nowotworów łączna liczba zachorowań z rozpoznaniem ICD-10: C18, C19 i C20 wyniosła w 2008 roku 14 441, a łączna liczba zgonów- 9 915. Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C18-C20 populacja osób, u których możliwe jest trzeczorzutowe leczenie substancjami czynnymi: cetuksymab oraz panitumumab wyniesie łącznie około 210 pacjentów (cetuksymab – około 140 pacjentów, panitumumab – około 70 pacjentów). Na podstawie danych z systemów informatycznych Funduszu założono docelową wielkość populacji rzędu 300 pacjentów, w tym 200 pacjentów leczonych cetuksymabem oraz 100 pacjentów leczonych panitumumabem. Wielkość populacji dla poszczególnych technologii lekowych oszacowano biorąc pod uwagę następujące dane: zapadalność według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku rzędu 14 500, w tym: około 8 000 mężczyzn oraz 6 500 kobiet, liczbę pacjentów według danych pochodzących z systemów informatycznych NFZ leczonych w związku z rozpoznaniem C18 ■■■ pacjentów, z rozpoznaniem C19 rzędu ■■■ pacjentów, natomiast z rozpoznaniem C20 rzędu ■■■ pacjentów; łącznie ■■■ pacjentów (średnia z liczby pacjentów leczonych w latach 2004 – 2010), w chwili rozpoznania u około 25-30% chorych na raka jelita grubego stwierdza się stadium uogólnienia (przerzuty w odległych narządach) – dla potrzeb analizy przyjęto wartość rzędu 30%, pochodzące z analizy cetuksymabu w pierwszej linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami ograniczonymi do wątroby dane mówiące, że zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego cetuksymab 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). W analizie NFZ istnieje sprzeczność pomiędzy danymi odnośnie populacji. Podawane są różne wartości, bez podawania źródła ich pochodzenia. Obniża to wiarygodność analizy NFZ.<sup>2</sup>

Według opinii ekspertów klinicznych liczbę chorych w II linii leczenia szacuje się na około ■■■ rocznie, a w III linii leczenia na ■■■ rocznie.<sup>2</sup>

Skutkiem następstw choroby są przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba oraz obniżenie jakości życia. Świadczenie zmniejszy zachorowalność i przedwczesną umieralność z powodu nowotworów złośliwych.<sup>2</sup>

### **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.<sup>2</sup>

#### Rola oznaczania ekspresji EGFR i statusu genu KRAS

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, cetuksymabu nie należy stosować w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego, których nowotwory wykazują mutacje genu KRAS lub u których status genu KRAS jest nieznan. Dlatego przed wlewem rozpoczęciem leczenia cetuksymabem konieczne jest potwierdzenie braku mutacji genu KRAS oraz oznaczenie ekspresji EGFR. Ważne jest korzystanie z doświadczonego laboratorium stosującego zwalidowane metody testowe.<sup>2</sup>

#### Polska Unia Onkologii 2009

W leczeniu drugiej lub kolejnych linii rak okrężnicy i odbytnicy można rozważyć zastosowanie cetuksymabu (monoterapia lub łącznie z irynotekaniem nawet po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem irynotekanu) lub panitumumabu w monoterapii.<sup>2</sup>

### **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.<sup>2</sup>

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, uzyskany z linii komórkowych ssaków (Sp2/0) metodą rekombinacji DNA.<sup>2</sup>

Projekt 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.<sup>2</sup>

Zgodnie z EMA (European Medicines Agency) zaleca się leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatiną i irynotekaniem, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.<sup>2</sup>

Zaleca się leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.<sup>2</sup>

Zalecenia według FDA (Food and Drug Administration)

Rak głowy i szyi: w miejscowo lub regionalnie zaawansowanym raku płaskonabłonkowym w skojarzeniu z radioterapią lub w chorobie nawracającej lub z przerzutami pacjentów, u których doszło do progresji choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na platynie.<sup>2</sup>

Rak jelita grubego z przerzutami: w monoterapii u pacjentów z ekspresją EGFR po niepowodzeniu leczenia oksaliplatiną i irynotekaniem, lub nietolerancją irynotekanu lub w skojarzeniu z irynotekaniem, u pacjentów z ekspresją EGFR, opornych na chemioterapię z irynotekaniem.<sup>2</sup>

Zlecenia Ministerstwa Zdrowia dotyczy zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w rakach katalogu substancji czynnych w chemioterapii na finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

W celu oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cetuksymabu wykonano przegląd systematyczny badań z randomizacją. Populację stanowili pacjenci (wg kryteriów kwalifikacji chorych do programu zdrowotnego) z rozpoznaniem histologicznym raka jelita grubego, z potwierdzonym uogólnieniem nowotworu (przerzuty w odległych narządach), u których stwierdzono nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz oksaliplatyny, pacjenci nie mogli stosować wcześniej leków anti-EGFR i mieli potwierdzenie obecności zmiany lub zmian możliwych do oceny odpowiedzi wg klasyfikacji RECIST.

Interwencja (wg opisu programu zdrowotnego) to cetuksymab w monoterapii po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny. Komparator to panitumumab lub BSC (Best Supportive Care).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odszukano jedno badanie RCT III fazy o nazwie CO.17 (kod wg clinicaltrials.gov - NCT00079066, wtórna analiza danych, uwzględniająca 68,9% próby, Jadad 3/5), porównujące cetuksymab z BSC. Wyniki badania opisano w 11 publikacjach. Z uwagi na brak dostępu do publikacji C. J. Karapetis, Cetuximab plus BSC versus BSC alone in the treatment of metastatic EGFR-positive colorectal cancer, Signal, 6 (2005) 15-1, nie wykorzystano jej w analizie.<sup>2</sup>

Punkt końcowy: przeżycie całkowite (OS, Karapetis 2008a)

W populacji z dzikim genem KRAS mediana OS wyniosła 9,5 miesiąca dla terapii cetuksymabem i BSC i 4,5 miesiąca dla BSC. Hazard względny wyniósł 0,55 (CI 95%: 0,41-0,74; p<0,001), tzn. że ryzyko zgonu zostało obniżone w jednostce czasu o 45%, w porównaniu do ryzyka w grupie BSC. Wyniki były istotne statystycznie. W populacji ze zmutowanym genem KRAS, różnice nie były istotne statystycznie.<sup>2</sup>

Punkt końcowy: czas przeżycia bez progresji (PFS, Karapetis 2008a)



W populacji z dzikim genem KRAS mediana PFS wyniosła 3,7 miesiąca dla terapii cetuksymabem i BSC i 1,9 miesiąca dla BSC. Hazard względny wyniósł 0,40 (CI 95%: 0,30-0,54;  $p < 0,001$ ), czyli ryzyko wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym było mniejsze o 60% w porównaniu do grupy BSC. Wynik był istotnie statystycznie. W populacji ze zmutowanym genem KRAS, różnice nie były istotne statystycznie.<sup>2</sup>

Punkt końcowy: odsetek odpowiedzi na leczenie (Karapetis 2008a)

Odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji z dzikim genem KRAS wyniósł w grupie CET+BSC 12,8%, natomiast w grupie BSC nie stwierdzono odpowiedzi.

Punkt końcowy: Jakość życia [Au 2009]

Obniżenie jakości życia w grupie BSC było większe w porównaniu do grupy CET+BSC. Wskazują na to większe wartości średnich zmian między grupami badanymi na skali EORTC QLQ-C30 pomiędzy 8 a 16 tygodniem pomiaru.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które występują u ponad 80% pacjentów, hipomagnezemia, która występuje u ponad 10% pacjentów i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, które występują z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami u ponad 10% pacjentów i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów.<sup>3</sup>

Podczas leczenia cetuksymabem występowały zaburzenia metabolizmu i odżywiania (w tym hipomagnezemia, odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia; jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), zaburzenia oka (zapalenie spojówek, powiek rogowki), zaburzenia naczyniowe (zakrzepica żył głębokich), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (zator tętnicy płucnej), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (reakcje skórne, nadkażenia zmian skórnych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, łagodne lub umiarkowane zapalenie błon śluzowych, mogące prowadzić do krwawienia z nosa, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zmęczenie).<sup>3</sup>

W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego współczynnika powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica, w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią. Po zastosowaniu produktu leczniczego w skojarzeniu z fluoropirymidynami częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stopa (erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirymidyn. Dodatkowe działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego z miejscową radioterapią okolicy głowy i szyi były typowe dla radioterapii (takie jak zapalenie błon śluzowych, popromienne zapalenie skóry, utrudnione połykanie lub leukopenia, głównie w postaci niedoboru limfocytów).<sup>3</sup>

Informacje z badań klinicznych

Jakiegokolwiek działania niepożądane (badanie CO.17 - Jonker 2007a) w stopniu wyższym lub równym 3 wystąpiły w grupie leczonej CET+ BSC u 78,5% osób, w grupie BSC- u 59,1% ( $p < 0,001$ ). Infekcja bez neutropenii w stopniu wyższym lub równym 3 wystąpiła u 12,8% osób w grupie CET+ BSC,

w grupie BSC – 5,5% ( $p=0,003$ ). Wysypkę w stopniu wyższym lub równym 3 stwierdzono u 11,8% z grupy CET+ BSC i u 0,4% osób z grupy BSC ( $p<0,001$ ).<sup>2</sup>

łącznie dla stopni 1-4 w grupie leczonej CET+ BSC reakcje na wlew wystąpiły u 20,5%, wysypka – u 80,6%, hipomagnezemia- u 53,3% osób. Z kolei w grupie BSC reakcje na wlew nie wystąpiły, wysypkę stwierdzono u 16,1%, a hipomagnezemię u 15,1 % osób.<sup>2</sup>

### **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.<sup>2</sup>

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 oksaliplatiną.<sup>2</sup>

W analizie porównano monoterapię cetuksymabem i panitumumabem, których dawki zależne są, odpowiednio, od powierzchni i masy ciała: cetuksymab (dawka nasycająca 400 mg/m<sup>2</sup>, a następnie 250 mg/m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>.<sup>2</sup>

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono zatem wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (pominięto bezpośrednie 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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

### **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.<sup>2</sup>

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).<sup>2</sup>

## 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).<sup>2</sup>

## 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).<sup>2</sup>

## 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.<sup>2</sup>

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 arkusza 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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

## 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.<sup>2</sup>

## 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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

#### 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.<sup>2</sup>

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).<sup>2</sup>

#### 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.<sup>2</sup>

#### Czas trwania leczenia oraz dawkowanie

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

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.<sup>2</sup>

#### 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).<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje kliniczne, z czego wszystkie zalecają stosowanie cetuksymabu w leczeniu raka jelita grubego.

National Comprehensive Cancer Network – NCCN Guidelines Rectal Cancer Version 4.2011<sup>2</sup>

W III linii leczenia NCCN zaleca cetuksymab (KRAS WT) + irynotekan, u pacjentów nie tolerujących kombinacji rozważyć monoterapię cetuksymabem lub panitumumabem (KRAS WT), w przypadku niepowodzenia terapii FOLFIRI/irynotekan, FOLFOX/CapeOX lub irynotekan/irynotekan+/- oksaliplatyna/FOLFIRI w II linii leczenia.<sup>2</sup>

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).<sup>2</sup>

ESMO (European Society for Medical Oncology) 2010

Rak odbytnicy

Cetuksymab lub panitumumab są wskazane wyłącznie w leczeniu guzów z dziką odmianą genu KRAS, natomiast bewacyzumab może być stosowany niezależnie od status mutacji w genie KRAS [II, A].<sup>2</sup>

Zaawansowany rak jelita grubego

Cetuksymab lub panitumumab są aktywne w monoterapii u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami opornym na chemioterapię. Aktywność jest ograniczona do guzów z dziką odmianą genu KRAS [I, B]. Udowodniono, że cetuksymab wydłuża czas przeżycia pacjentów opornych na chemioterapię w porównaniu do BSC [I, B]. Panitumumab wydłuża czas wolny od progresji choroby w porównaniu do BSC u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami opornym na chemioterapię (z dziką odmianą genu KRAS) [I, B]. Kombinacja cetuksymabu z irynotekaniem jest bardziej aktywna niż monoterapia cetuksymabem wśród pacjentów opornych na chemioterapię [II, A]. Kombinację cetuksymabu z irynotekaniem uznaje się za leczenie referencyjne u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami opornym na chemioterapię (z dziką odmianą genu KRAS) Nie ma dostępnych badań III fazy porównujących aktywność bewacyzumabu z cetuksymabem lub w leczeniu guzów z dziką odmianą genu KRAS. Przeciwciała anty-EGFR nie powinny być łączone z bewacyzumabem [I, B].<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje finansowe, z czego jedna nie zaleca finansowania cetuksymabu w leczeniu raka jelita grubego, natomiast ocena leku przez NICE jest w toku.

Haute Autorité de Santé (HAS, 13 maja 2009)

Komitet przejrzystości rekomenduje wprowadzenie na listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych ośrodkach lecznictwa publicznego w II i kolejnych liniach leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (dzika odmiana genu KRAS, ekspresja EGFR), po niepowodzeniu przynajmniej jednej terapii.<sup>2</sup>

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, lipiec 2010)

PBAC rekomenduje włączenie cetuksymabu na listę PBS w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami. Restrykcja: Terapia inicjująca współfinansowana w ramach PBS, jako monoterapia lub w skojarzeniu z irynotekaniem, pacjenci ze stanem sprawności wg WHO 0-2 z dzikim genem KRAS, leczenie raka jelita grubego po niepowodzeniu chemioterapii w I linii.<sup>2</sup>

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 23 czerwca 2010)

Cetuksymab nie jest rekomendowany w ramach NHS Wales w III linii leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z ekspresją EGFR i dzikiem genem KRAS. Nie udowodniono efektywności kosztowej dla zastosowania cetuksymabu zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej.<sup>2</sup>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) : ocena w toku.<sup>2</sup>

100% refundacji lek uzyskał w następujących państwach: Austria, Belgia, Cypr, Niemcy, Estonia (tylko I linia), Francja, Wlk. Brytania, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Luksemburg, Rumunia, Szwecja, Słowacja, w Szwajcarii – 90%. Brak refundacji jest natomiast na Litwie i Łotwie.<sup>2</sup>

#### **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 zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii na finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, na podstawie art. 31e,f,h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 72/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 72/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.
2. Raport AOTM-OT-431-14, Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymabu, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.

