



## **Rekomendacja nr 75/2013**

**z dnia 1 lipca 2013 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka a 20 ml oraz 1 fiolka a 100 ml, w ramach programu lekowego "leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, EAN 5909990035922, Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, EAN 5909990035946, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12.0, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Erbitux (cetuksymab), [REDACTED], we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie i wydawanie go bezpłatnie, w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Równocześnie, za Radą Przejrzystości, Prezes uważa, że w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu powinny być uwzględnione: eGFR poniżej 50ml/min., niedosłuch umiarkowany (40-70 dB) i udowodnienie obecności polineuropatii w oparciu o badanie elektromiograficzne (EMG) lub elektroneurograficzne (ENG).

Stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym (III i IV stopień zaawansowania po wyłączeniu IV stopnia z obecnością przerzutów w odległych narządach) rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny podczas chemioradioterapii jest obecnie najskuteczniejszą terapią, zgodną z zaleceniami klinicznymi, zarówno polskimi, jak i pochodzącymi z innych krajów.

Dodatkowo, zgodnie z sugestią Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej oraz sugestią Rady Przejrzystości, Prezes Agencji stoi na stanowisku, aby finansowanie



cetuksymabu w ramach programu lekowego dotyczyło wyselekcjonowanej grupy pacjentów tj. takiej, której:

- stan sprawności jest bardzo dobry lub dobry (90-100 według skali Karnofsky'go);
- istnieją przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii z udziałem cisplatyny;
- stosowana jest radioterapia 3D konformalna lub napromienianie z modulowaną intensywnością wiązki.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Erbitux (cetuksymab), wystąpił o objęcie go grupą limitową [REDAKTOWANE] i kategorią dostępności refundacyjnej w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą program lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)” i wydawanie go pacjentom w ramach programu bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto: [REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory złośliwe głowy i szyi (ICD-10: C00-C14 i C30-C32) – większość nowotworów rozwijających się w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych to raki płaskonabłonkowe, wywodzące się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego (tzw. raki płaskonabłonkowe głowy i szyi).

Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym. Inne czynniki rakotwórcze o udowodnionym znaczeniu to: nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne).

W Polsce nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych, w tym ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet. W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Raki narządów głowy i szyi najczęściej występują u osób po 45. roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, charakteryzujący się występowaniem dwóch szczytów zachorowalności: pomiędzy 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II — cT1–2N0) są leczenie chirurgiczne oraz radioterapia (RTH). Często stosuje się kojarzenie obu metod (zawsze w sekwencji zabieg operacyjny–RTH). U chorych w stopniu zaawansowania I–II odsetek trwałych wyleczeń wynosi 60–90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych (stopnie III–IV — cT3–4 i/lub N1–3) (z wyjątkiem części przypadków raka głośni) wyniki leczenia z zastosowaniem RTH i/lub chirurgii są znacznie gorsze (odsetek niepowodzeń miejscowych powyżej 60% i wyższe ryzyko przerzutów w narządach odległych), co uzasadnia wprowadzenie do klinicznej praktyki jednoczesnej chemioradioterapii (CRTH) z udziałem cisplatyny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG<sub>1</sub> skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Cetuksymab hamuje proliferację i wzbudza apoptozę ludzkich komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. W badaniach *in vitro* cetuksymab hamuje wytwarzanie czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i blokuje migrację komórek śródbłonkowych. W

badaniach *in vivo* substancja ta hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczynienia i przerzutowania nowotworu.

Erbix jest wskazany do stosowania 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.

Ponadto Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego: w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie; w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

Celem wnioskowanego programu zatytułowanego „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)” jest leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab.

Do programu kwalifikowani będą dorośli pacjenci z potwierdzeniem histologicznego rozpoznania płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (lokalizacja- ustna część gardła, krtaniowa część gardła lub krtani) ustalonego na podstawie badania materiału uzyskanego przez biopsję wycinkową ogniska pierwotnego nowotworu lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych, z potwierdzeniem zaawansowania w stopniach III lub IV (z wyłączeniem stopnia T1N1 i wykluczeniem obecności przerzutów w odległych narządach); z wykluczeniem stosowania uprzedniego leczenia przyczynowego z wyłączeniem chirurgii biopsji wycinkowej i obecności przerzutów odległych przynajmniej na podstawie rentgenografii klatki piersiowej w dwóch projekcjach i ultrasonografii jamy brzusznej i z potwierdzeniem obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny, w tym zaburzeń czynności nerek.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Technologią najczęściej rekomendowaną we wskazaniu: leczenie lokalnie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, jest radioterapia lub chemioradioterapia stosowana w skojarzeniu z cisplatyną lub cetuksymabem. Jednakże zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” kryterium kwalifikacji do programu stanowi m.in. „potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny”. W związku z tym technologią alternatywną dla cetuksymabu pozostaje sama radioterapia.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Analizę oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT) bez zaślepienia.

W badaniu dominowali pacjenci z rakiem części ustnej gardła, którzy stanowili 63,4% pacjentów w grupie radioterapii i 56% w grupie otrzymującej cetuksymab + radioterapia.

Dodatkowo zidentyfikowano 5 prospektywnych, niekontrolowanych badań obserwacyjnych, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. W badaniu Alongi 2012 oceniano tylko bezpieczeństwo.

W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w porównaniu z samą radioterapią w odniesieniu do następujących punktów końcowych: czasu kontroli loko-regionalnej (14,9 mc vs 24,4 mc), czasu przeżycia (29,3 mc vs 49 mc), czasu przeżycia bez progresji (12,4 mc vs 17,1 mc), odsetka kontroli loko-regionalnej po 3

latach, odsetka przeżyć ogólnego po 3 latach (wynik na granicy IS), odsetka przeżyć bez progresji po 3 latach, całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: odsetek kontroli loko-regionalnej po 1. roku i po 2. latach, odsetek przeżyć po 2 latach oraz po 5 latach (wynik na granicy IS), odsetek przeżyć bez progresji po 2 latach oraz skumulowanej liczby stwierdzonych przerzutów odległych po 1. roku i 2 latach oraz nowotworów wtórnych po 2 latach obserwacji.

Ogólnie analiza jakości życia nie wykazała negatywnego skutku podawania cetuksymabu.

W badaniach obserwacyjnych całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 21%-85% chorych. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 33% chorych w badaniu Robert 2001 i 47% chorych w badaniu Dattareya 2011. W badaniu Dattareya 2011 przeżycie całkowite w 2-letniej obserwacji obserwowano u ponad 84% pacjentów.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Po 3-letniej obserwacji działaniami niepożądanymi (DN) występującymi IS częściej w grupie cetuksymabu z radioterapią niż w grupie z samą radioterapią były: wysypki trądzikowe, reakcje na wstrzyknięcie leku, anemia (we wszystkich stopniach nasilenia oraz w 3-5 stopniu nasilenia według CTC), utrata masy ciała, nudności, gorączka, ból głowy, świąd, dreszcze (we wszystkich stopniach nasilenia) i po 5 latach obserwacji: wysypki trądzikowe (we wszystkich stopniach nasilenia, jak i 3-4 stopniu nasilenia według COSTAR), reakcje skórne (w 3-4 stopniu nasilenia) oraz reakcje na wstrzyknięcie (we wszystkich stopniach nasilenia).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniach obserwacyjnych dotyczyły toksyczności skórnej: wysypka trądzikowa, zapalenie skóry, zapalenie błony śluzowej.

Według charakterystyki produktu leczniczego 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

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy według wnioskodawcy było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania inhibitora EGFR – Erbitux (cetuksymab) w połączeniu z radioterapią w porównaniu do samej radioterapii u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem głowy i szyi (SCCHN - ang. *squamous cell carcinoma of the head and neck*), którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Należy mieć jednak na uwadze, iż uwzględnione efekty zdrowotne z RCT (Bonner 2006, Curran 2007, Bonner 2010) odnoszą się do populacji, w której nie określono, czy występują przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny.

Przyjęto perspektywę płatnika za usługi zdrowotne (NFZ) oraz [REDAKTOWANE]

Uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich: radioterapii, podania i kosztu Erbitux, leczenia DN (wysypka i rumień, anemia, odwodnienie, suchość ust, gorączka neutropeniczna, gorączka lub infekcje, leukopenia, zapalenie błony śluzowej, przyzębia oraz dysfagia, nudności i wymioty, zapalenie po promienne skóry, trombocytopenia, utrata masy ciała), badań obrazowych, rutynowych badań kontrolnych [REDAKTOWANE] dodatkowych procedur terapeutycznych, opieki paliatywnej/procedur ratujących życie [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w porównaniu z samą radioterapią w odniesieniu do następujących punktów końcowych: czasu kontroli loko-regionalnej, czasu przeżycia, czasu przeżycia bez progresji, odsetka kontroli loko-regionalnej po 3 latach, odsetka przeżyć ogólnego po 3 latach, odsetka przeżyć bez progresji po 3 latach, całkowitej odpowiedzi na leczenie.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ finansowania cetuksymabu (Erbitux) w terapii lokalnie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka szyi i głowy w populacji, która ma przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny w horyzoncie kolejnych 2 lat od wprowadzenia refundacji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2014-2015).

[REDACTED]

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich: radioterapia, podanie i koszt Erbitux

[REDACTED]

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z sugestią Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej oraz sugestią Rady Przejrzystości, finansowanie cetuksymabu w ramach programu lekowego powinno dotyczyć wyselekcjonowanej grupy pacjentów tj. takiej, której:

- stan sprawności jest bardzo dobry lub dobry (90-100 według skali Karnofsky'go);
- istnieją przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii z udziałem cisplatyny;
- stosowana jest radioterapia 3D konformalna lub napromienianie z modulowaną intensywnością wiązki.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca, w analizie racjonalizacyjnej dołączonej do wniosku [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych (Polska, Stany Zjednoczone, Hiszpania, Kanada, Francja, Szkocja) i 6 pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania (Australia, Francja, Wielka Brytania, Szkocja, Kanada, Czechy), w tym 4 (z ograniczeniami), odnoszącymi się do stosowania cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w zaawansowanym raku głowy i szyi.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16752-28/KK/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i

ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, EAN 5909990035922, Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, EAN 5909990035946, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12.0, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab), EAN 5909990035922 we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie i 100/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) EAN 5909990035946 we wskazaniu Leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab), EAN 5909990035922 we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) EAN 5909990035946 we wskazaniu Leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie.
3. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: Leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie. Nr: AOTM-OT-4351-4/2013.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.