



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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Erbitux (cetuksymab), w ramach istniejącej grupy limitowej, 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 programu lekowego. Rada 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).

Uzasadnienie

Stosowanie napromieniania łącznie z cetuksymabem 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 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, Rada proponuje aby finansowanie cetuksymabu w ramach programu lekowego dotyczyło wyselekcjonowanej grupy pacjentów tj.

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

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w



Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach zaproponowanego programu lekowego oraz grupy limitowej [REDAKTOWANE] następujących dawek i opakowań:

- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990035922
- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, kod EAN 5909990035946

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990035922.

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 (CRT) z udziałem cisplatyny.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Erbitux (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne), kod ATC: L01XC 06) zawiera substancję czynną cetuksymab, będący chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 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 cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczynienia i przerzutowania nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

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 była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cetuksymabu w połączeniu z radioterapią (ERT), w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Niniejszą analizę oparto o 1 RCT bez zaślepienia (3 publikacje Bonner 2006, Curran 2007, Bonner 2010).

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

Dodatkowo zidentyfikowano 5 prospektywnych, niekontrolowanych badań obserwacyjnych, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu w przedmiotowym wskazaniu (Alongi 2012, Dattareya 2011, Pryor 2009, Valeriani 2012 i Robert 2001). 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 przeżycia całkowitego (overall survival, OS) po 3 latach (wynik na granicy IS), odsetka przeżyć bez progresji po 3 latach, całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Nie wykazano IS 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.

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.

W ramach analizy post-hoc wykazano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w grupie otrzymujących ERT w podgrupach pacjentów: z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w części ustnej gardła, z oceną T1-3 zaawansowania guza wg AJCC, poddanych radioterapii przyspieszonej z jednoczesnym podwyższeniem dawki (concomitant boost), z oceną N1-N3 zajęcia węzłów chłonnych wg AJCC (American Joint Committee on Cancer), z wysokim wynikiem, 90-100 wg KPS, wśród mężczyzn i w wieku <65 lat.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

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 wg 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 wg COSTAR (nie ma Internetu nie mogę sprawdzić), reakcje skórne (w 3-4 stopniu nasilenia) oraz reakcje na wstrzyknięcie (we wszystkich stopniach nasilenia).

Najczęściej zgłaszanymi DN w badaniach obserwacyjnych były: toksyczność skórna wysypka trądzikowa, zapalenie skóry oraz zapalenie błony śluzowej.

Wg Charakterystyki Produktu Leczniczego głównymi DN 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

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w porównaniu do samej radioterapii u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem szyi i głowy, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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, odnoszących się do stosowania cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w zaawansowanym raku głowy i szyi.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted text block]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-4/2013, „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.”, czerwiec 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 1.07.2013r.