



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 5/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Jednocześnie, Rada uważa za zasadne rozszerzenie istniejącego programu „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” o rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8.

Do czasu uwzględnienia w programie ww. wskazań Rada uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Cetuximab jest aktualnie finansowany w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w ramach programu lekowego obejmującego leczenie przypadków zaawansowanych miejscowo w skojarzeniu z radioterapią. Do programu kwalifikowani są, przede wszystkim, chorzy u których udokumentowano medyczne przeciwwskazania do jednoczesnej chemioterapii z udziałem cisplatyny. Program obejmuje obecnie rozpoznania zakwalifikowane do następujących kodów 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. Zdaniem Rady zasadne jest rozszerzenie programu o rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8, gdyż efekt stosowania cetuximabu w skojarzeniu



z radioterapią jest podobny w tych wskazaniach, jak w przypadku rozpoznanych wyszczególnionych w istniejącym obecnie programie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Powyższe kody ICD-10 odpowiadają następującym rozpoznaniom: nowotwór złośliwy języka, nie określony (C02), nowotwór złośliwy brzegu języka (C02.1), nowotwór złośliwy języka, nie określony (C02.9), nowotwór złośliwy dna jamy ustnej, nie określony (C04), nowotwór złośliwy przekraczający granicę dna jamy ustnej (C04.8), nowotwór złośliwy dna jamy ustnej, nie określony (C04.9), nowotwór złośliwy ślinianki podżuchwowej (C08.0), nowotwór złośliwy przekraczający granice części nosowej gardła (C11.8), nowotwory złośliwe krtani i gardła (C14.1 w rozpoznaniach aktualnie listy ICD-10 brak jest rozpoznania C14.1, jednak zidentyfikowano taki kod w dokumentach Ministerstwa Zdrowia), nowotwór złośliwy przekraczający granice wargi, jamy ustnej i gardła (C14.8).

Problem zdrowotny

Rozpoznania zakwalifikowane do kodów: C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8 należą do grupy nowotworów głowy i szyi. Nowotwory nabłonkowe, stanowiące zdecydowaną większość nowotworów regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym 7,3% wśród mężczyzn i 1% wśród kobiet. Podstawowym czynnikiem ryzyka płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi jest palenie tytoniu ponieważ w dymie tytoniowym znajdują się liczne kancerogeny. Do innych czynników sprzyjających rozwojowi stanów przednowotworowych i raków należą nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne). Postuluje się również potencjalną rolę wirusów w etiopatogenezie nowotworów głowy i szyi takich jak wirus Epsteina-Barr lub wirus HPV. Nowotwory głowy i szyi rozwijają się na podłożu stanów przedrakowych. Do typowych zmian przedrakowych w jamie ustnej należą leukoplakia, erytroplakia i lichen planus. Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne między innymi nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. epidermal growth factor receptor).

Stopień zróżnicowania raka oraz stan zaawansowania choroby w momencie rozpoznania wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki wysoko i średnio zróżnicowane zwykle mają przebieg wolny, rozprzestrzeniają się głównie miejscowo i jeśli dają przerzuty to najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych. Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej dają przerzuty do węzłów chłonnych. U około 40% pacjentów pojawiają się przerzuty odległe. Charakterystyczną cechą raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka promieniowrażliwość i chemiowrażliwość. W regionie głowy i szyi występują także raki gruczołowe wywodzące się z nabłonka gruczołowego ślinianek.

Przed rozpoczęciem leczenia należy u każdego chorego szczegółowo określić zasięg miejscowy i odległy nowotworu, stopień złośliwości oraz stopień sprawności chorego ponieważ wszystkie te czynniki mają wpływ na wybór optymalnego leczenia. W odniesieniu do nowotworów nabłonkowych głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i patomorfologicznego (pTNM) rekomendowaną przez UICC/AJCC. W leczeniu nowotworów głowy i szyi rozpoznanych w mało zaawansowanym stanie wykorzystuje się przede wszystkim leczenie operacyjne i radioterapię. W przypadkach bardziej zaawansowanych stosuje się schematy leczenia z uwzględnieniem chemioterapii i chemioradioterapii w tym schematy z użyciem cetuksymabu. Podstawowym schematem używanym w ubiegłych latach były schematy leczenia z użyciem pochodnych platyny.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi EGFR. Cetuksymab hamuje proliferację oraz powoduje apoptozę komórek nowotworowych wykazujących ekspresją EGFR. Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie wszystkich czynności receptora wymienionych powyżej. Wiązanie endogennych ligandów EGFR powoduje internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Dodatkowo cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR. Badaniach in vitro cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczynienia i przerzutowania nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

Do podstawowych alternatyw w leczeniu nowotworów głowy i szyi ogółem należą chirurgia, radioterapia i chemioradioterapia z wykorzystaniem innych leków niż cetuksymab. Chirurgia i radioterapia są skuteczne we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania nowotworu (I i II, tzn. T1–2, N0) i w tej grupie często stosuje się je jako metody samodzielne. W nowotworach bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głośni, wyniki leczenia z udziałem radioterapii i/lub chirurgii są znacznie gorsze. Radioterapia jest podstawową metodą leczenia miejscowo zaawansowanych postaci nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi. Może być stosowana jako jedyna forma terapii we wczesnych stopniach zaawansowania wybranych lokalizacji raka, takich jak krtań i wszystkie części gardła. W wybranych przypadkach możliwe jest stosowanie radioterapii śródtkankowej (brachyterapii). Chirurgię jako wyłączną metodę stosuje się w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0), rzadziej T2N0 zlokalizowanych w jamie ustnej, wardze dolnej oraz, alternatywnie z radioterapią, w krtani. Chirurgia pozostaje metodą pierwotnego leczenia z wyboru w przypadku raków gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania), a także zaawansowanych nowotworów jamy ustnej. Leczenie operacyjne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani (jeśli nie ma możliwości zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd). W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), pomimo wczesnego zaawansowania, chirurgię powinno się jednak uzupełnić radioterapią. Chemioradioterapia jest postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworów głowy i szyi, w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Można ją również stosować jako metodę leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Chemioradioterapię stosuje się jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych. Do chemioradioterapii można wykorzystać protokoły z cisplatyną, 5-fluorouracylem, docetakselem, paklitakselem. W praktyce klinicznej podczas leczenia zaawansowanych nowotworów głowy i szyi stosuje się radioterapię, chemioterapię z wykorzystaniem cisplatyny, radioterapię w połączeniu z cisplatyną z następową terapią cisplatyną i 5-fluorouracylem lub karboplatyną i 5-fluorouracylem. Dodatkowo w nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych zmianach można stosować karboplatynę z cetuksymabem, gemcitabinę z winorelbiną (w nowotworach nosogardła) lub kapekitabine lub winorelbinę. W leczeniu wykorzystuje się także kombinacje 5-fluorouracylu z hydroksymocznikiem, cisplatyny z paklitakselem, karboplatyny paklitakselem. W terapii indukcyjnej przed radioterapią lub w chemioterapii sekwencyjnej stosuje się kombinacje docetakselu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, paklitaksel z cisplatyną i wlewami z 5-fluorouracylu. Rutynowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatyny. To właśnie chemioradioterapia z wykorzystaniem innych leków niż cetuksymab jest najbardziej adekwatną alternatywną metodą leczenia dla cetuksymabu ze względu na podobną populację chorych z chorobą w podobnym stopniu zaawansowania.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Cetuksymab znajduje wykorzystanie w leczeniu zaawansowanych miejscowo, przerzutowych i nawrotowych postaci raka płaskonabłonkowego głowy i szyi zazwyczaj w połączeniu z radioterapią lub jak części bardziej złożonego leczenia chemioradioterapeutycznego z wykorzystaniem innych leków. W badaniu Vermorkena, do którego włączani byli pacjenci z nawrotem lub przerzutową postacią raka płaskonabłonkowego głowy i szyi wykazano, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny istotnie poprawia medianę przeżycia oraz wydłuża okres wolny od progresji choroby. W randomizowanym badaniu fazy III przeprowadzonym przez Bonnera i wsp. wykazano, że cetuksymab w połączeniu z radioterapią przedłużał życie i wydłużał okres miejscowej kontroli u pacjentów z zaawansowaną postacią raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (stadium III lub IV). W przypadku pacjentów o dobrych rokowaniach, ze względu na stadium nowotworu, stan sprawności w skali Karnofsky (KPS) i wiek, korzyści z dodania cetuksymabu do radioterapii były wyraźniejsze. W kolejnym badaniu uwzględnionym w przeglądzie Schmitz i wsp. nie obserwowano różnic pomiędzy pacjentami z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi w stadium III/IV którzy otrzymywali radioterapię oraz cisplatyną z lub bez cetuksymabu. Analizowano między innymi długość przeżycia bez progresji choroby i całkowite przeżycie. W badaniu Lefebvre i wsp. okazało się, że cetuksymab w połączeniu z radioterapią nie przekładał się na dłuższy okres zachowania krtani i przeżycia w 18-miesięcznej obserwacji w porównaniu z leczeniem cisplatyną w połączeniu z radioterapią u pacjentów z rakiem krtani u których wcześniej stosowano docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl w ramach terapii indukcyjnej i którzy dobrze odpowiedzieli na to leczenie. Burtness i współpracownicy wykazali, że choć dodanie cetuksymabu do cisplatyny wiązało się z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi w stadium nieuleczalnym to nie obserwowano różnic względem długości przeżycia bez progresji choroby i całkowitego przeżycia.

Przegląd Vermorkena i wsp. stanowi analizę 3 prospektywnych badań fazy II z cetuksymabem u pacjentów z nawrotem lub postacią przerzutową raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, u których wystąpiła progresją choroby na chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Dane te zostały porównane z retrospektywną analizą różnych schematów leczenia w podobnej grupie chorych. Odsetek odpowiedzi na leczenie wahał się od 10 do 13%, odsetek pacjentów u których uzyskano kontrolę nad chorobą wyniósł 46-56%, mediana przeżycia wahała się od 5,2 do 6,1 miesiąca w schematach zawierających cetuksymab. W systematycznym przeglądzie literatury autorstwa Peyrade i wsp. z 2013 roku omówione zostały pierwsza i druga linia leczenia w przerzutowym raku płaskonabłonkowym głowy i szyi. Standardem w pierwszej linii leczenia jest 6 cykli chemioterapii złożonej z cisplatyny, 5-fluorouracylu i cetuksymabu. W przypadku odpowiedzi kontynuuje się leczenie cetuksymabem. W drugiej linii leczenia stosuje się leczenie metotreksatem, taksanem lub cetuksymabem oraz leczenie wspomagające.

Według charakterystyki produktu leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych cetuksymabu należą hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, reakcje skórne, łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; zapalenie błon śluzowych, odwodnienie, w szczególności wtórne po biegunce lub zapaleniu błony śluzowej, hipokalcemia, jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała, ból głowy, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zmęczenie, zapalenie spojówek, biegunka, nudności, wymioty. Powikłania oczne i śródmiąższowa choroba płuc występują niezbyt często a bardzo poważne działania niepożądane takie jak martwica toksyczno-rozplywna naskórka, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy śmierć z zatrucia występują rzadko lub bardzo rzadko. W innych badaniach raportowano takie działania niepożądane jak zapalenie błony śluzowej, dysfagia, wysypka trądzikowa, zapalenie skóry, pigmentację popromienną, suche złuszczenie naskórka, martwica skóry twarzy, spadek masy ciała, suchość w ustach i bolesne przełykanie. Opierając się na literaturze do najczęstszych działań niepożądanych można zaliczyć reakcje skórne, zapalenie skóry, wysypka trądzikowa, zapalenie błon śluzowych i/lub jamy ustnej, dysfagia, suchość jamy ustnej i reakcje na wstrzyknięcie.

Przedstawione na zjeździe ASCO 2011 wyniki randomizowanego badania klinicznego RTOG0522 nie wykazały zysku ze skojarzenia radiochemioterapii z cetuksimabem w zaawansowanych miejscowo rakach płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi¹.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami cetuksymab stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie u pacjentów z obciążonym wywiadem. Wg eksperta: W przypadku chorych z nowotworami głowy i szyi obciążonych wywiadem chorób wątroby, chorób nerek, niedosłuchem z dużym prawdopodobieństwem możemy przypuszczać, że zastosowanie cisplatyny będzie na tyle toksyczne, że pacjent nie będzie mógł dokończyć planowanego leczenia. W takiej sytuacji wskazane będzie do rozważenia włączenie, jako leku pierwszego rzutu – cetuksymabu.

W 2012 roku wydano 5 zgód na finansowanie leczenia cetuksymabem w przedmiotowych wskazaniach, a łączne koszty przekroczyły 14,4 mln zł. W 2013 roku wydano łącznie 8 zgód na finansowanie terapii cetuksymabem, a łączne koszty wyniosły ok. 5 mln złotych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Cetuksymab w połączeniu z radioterapią jest rekomendowany w leczeniu bardziej zaawansowanych miejscowo postaci raka głowy i szyi przede wszystkim u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia z użyciem pochodnych platyny przez NCCN, Polską Unię Onkologii, ESMO, FESEO, CCO i SIGN. W wytycznych NCCN cetuksymab znajduje się również w schematach chemioterapii wraz z cisplatyną lub karboplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów głowy i szyi innymi niż z obszaru części nosowej gardła.

W stanowisku z 2011 roku, kanadyjskie Ontario Ministry of Health and Long-term Care zaleca finansowanie cetuksymabu jako leku dodanego do radioterapii w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym raku płaskonabłonkowym głowy i szyi w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie ogólnym. Dodanie cetuksymabu do radioterapii w tej grupie może przynieść korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia samą radioterapią.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu „Cetuksymab, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8”, AOTM-RK-431-23/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Ang KK. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). J Clin Oncol. 2011;29:abstr 5500.