



Rekomendacja nr 95/2014

z dnia 28 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie cetuksymab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej cetuksymab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0, do czasu rozszerzenia programu „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”, o wymienione powyżej wskazanie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną cetuksymab w rozpoznaniu – nowotwór złośliwy powierzchni grzbietowej języka, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej – do czasu rozszerzenia programu „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”, o wymienione powyżej wskazanie.

Skuteczność cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo postaci raka głowy i szyi (do których zalicza się także nowotwór złośliwy grzbietowej części języka) udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych.

Stosowanie cetuksymabu w powyższych wskazaniach, w szczególności u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny, rekomendowane jest przez liczne towarzystwa naukowe oraz ekspertów klinicznych.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego cetuksymab, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie cetuksymabu



w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0 (nowotwór złośliwy powierzchni grzbietowej języka), w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu: C02.0 należy do grupy nowotworów głowy i szyi. Ta grupa nowotworów wiąże się z podobnymi problemami diagnostycznymi i terapeutycznymi. Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości utrudniające podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego.

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym 7,3% wśród mężczyzn i 1% wśród kobiet. Do głównych czynników ryzyka płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi zalicza się palenie papierosów ponieważ ekspozycja na zawarte w dymie tytoniowym karcynogeny przyczynia się do rozwoju zarówno stanów przedrakowych jak i raków. Do innych czynników zalicza się nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne). W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy. Wirus Epsteina–Barr wydaje się odgrywać rolę w etiopatogenezie raka nosogardła, natomiast wirus HPV w brodawczakowatej postaci raka płaskonabłonkowego.

Nowotwory głowy i szyi rozwijają się na podłożu stanów przedrakowych. Stany przedrakowe objawiają się jako zmiany w obrębie błony śluzowej o charakterze białawych nalotów, białawo-szarych plam, rogowacenia lub nadmiernego rogowacenia. W zmianach przedrakowych dochodzi do zaburzenia dojrzewania komórek nabłonka, czyli dysplazji. 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*).

Opis wnioskowanego świadczenia

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi EGFR. Cetuksymab hamuje proliferację oraz powoduje apoptozę komórek nowotworowych wykazujących ekspresję 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.

Alternatywna technologia medyczna

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 krtień 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 cisplatiną, 5-fluorouracylem, docetakselem, paklitakselem. W praktyce klinicznej podczas leczenia zaawansowanych nowotworów głowy i szyi stosuje się radioterapię, chemioterapię z wykorzystaniem cisplatiny, radioterapię w połączeniu z cisplatiną z następną terapią cisplatiną i 5-fluorouracylem lub karbaplatiną i 5-fluorouracylem. Dodatkowo w nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych zmianach można stosować karboplatinę z cetuksymabem, gemcytabinę z winorelbiną (w nowotworach nosogardła) lub kapekitabine lub winorelbinę. W leczeniu wykorzystuje się także kombinacje 5-fluorouracylu z hydroksymocznikiem, cisplatiną z paklitakselem, karboplatiną z paklitakselem. W terapii indukcyjnej przed radioterapią lub w chemioterapii sekwencyjnej stosuje się kombinacje docetakselu z cisplatiną i 5-fluorouracylem, paklitaksel z cisplatiną i wlewami z 5-fluorouracylu. Rutynowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatiny. 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

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 cisplatinę z lub bez cetuksymabu. Analizowano między innymi długość przeżycia bez progresji choroby i całkowite przeżycie. Burtness i współpracownicy wykazali, że choć dodanie cetuksymabu do cisplatiny 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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Chemioterapia nowotworów złośliwych powierzchni grzbietowej języka w oparciu o schematy leczenia z udziałem cetuksymabu nie wykazała przewagi opłacalności nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią cisplatyną. Analiza główna wykazała iż zastosowanie cetuksymabu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden cykl chemioterapii średnio o ok. 19 264 PLN zarówno z perspektywy wspólnej płatników jak i z perspektywy płatnika publicznego.

Stosunek kosztów do efektywności dla odpowiedzi na leczenie schematem cisplatyna + cetuksymab w porównaniu z cisplatyną podaną w monoterapii wyniósł 1 204 PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania cetuksymabu w ramach chemioterapii w porównaniu z dotychczas stosowanymi schematami leczenia opartymi o radioterapię lub chemioterapię (cisplatyna/karboplatyną), finansowanie cetuksymabu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 115,5 tys. PLN (53,5 tys. PLN – 33 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Polską Unię Onkologii, European Society for Medical Oncology, FESEO, Clinical Care Options i Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 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 rakiem 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 107/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C02.0. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C02.0. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-9/2014. Cetuksymab, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0. Raport ws. sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.