



Rekomendacja nr 14/2019

z dnia 14 marca 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych cetuksymabu we wskazaniu zaawansowany rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazała na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu bezpośrednim ze schematem chemioterapii: pochodna platyny (cisplatyna bądź karboplatyna)+5-fluorouracy w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (różnica median 2,7 miesiąca) oraz czasu do progresji choroby (różnica median 2,3 miesiąca) w populacji ogólnej badania. Wyniki w subpopulacji pacjentów zbliżonej do populacji określonej zapisami programu lekowego, również wskazują na wyższą skuteczność cetuksymabu w porównaniu z chemioterapią. Niemniej jednak należy wskazać, na niewielką liczebność tej subpopulacji pacjentów oraz fakt, że wyniki pochodzą z dane niepublikowanych, co ogranicza wnioskowanie na ich podstawie.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności wskazuje, że technologia wnioskowana jest nieefektywna kosztowo nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Warto wskazać, że głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest uwzględnienie w modelu wyników dot. skuteczności klinicznej dla wyodrębnionej subpopulacji, które obarczone są dużą niepewnością. Wątpliwość co do tego założenia podkreślała również



komisja National Institute for Health and Care Excellence (NICE), wskazując, że dane kliniczne z podgrup badania EXTREME nie są wystarczająco wiarygodne do wykorzystania w modelu ekonomicznym. Dodatkowo ograniczeniem analizy ekonomicznej są założenia dot. przyjętych użyteczności stanów zdrowia oraz dawkowania odmiennego niż w ChPL. Przyjęcie alternatywnych założeń w tym zakresie skutkuje znaczącym wzrostem ICUR.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego na poziomie ok. 11,3–17,5 mln PLN w wariancie bez zastosowanego instrumentu dzielenia ryzyka (ag. risk sharing shame, RSS) ([redacted] PLN w wariancie z RSS).

Mając na uwadze opisane ograniczenia analizy ekonomicznej oraz możliwe znaczące obciążenie budżetu płatnika publicznego, niezbędne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 fiol. à 20 ml, EAN: 5909990035922, cena zbytu netto: [redacted] PLN
- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 fiol. à 100 ml, EAN: 5909990035946, cena zbytu netto: [redacted] PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie dla pacjenta, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej: „1057.0 Cetuximab”. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) to grupa nowotworów umiejscowionych w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). SCCHN stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi. Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od umiejscowienia i etiologii nowotworu.

SCCHN stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet – zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet). Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45. roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia). Pomimo agresywnej terapii w 15-50% przypadków nowotworów głowy i szyi dochodzi do nawrotów, natomiast odległe przerzuty obserwowane są u 4-26% pacjentów.

Według ekspertów klinicznych rokowanie w przerzutowej postaci choroby są złe. Według jednego z ekspertów średnie przeżycie pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości wynosi od 3 do 6 mies. Inny z ekspertów podkreśla, iż 5 lat przeżywa zaledwie 5% pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ocenianym wskazaniu zalecane jest zastosowanie w I linii terapii złożonej z cetuksymabu, cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu, zaś u pacjentów, u których terapia złożona nie może być stosowana zalecana jest monoterapia cetuksymabem. Oprócz preparatów wymienionych jako I liniowa wytyczne wymieniają także schematy złożone z cisplatyny

i fluorouracylu bądź cisplatyny i paklitakselu, taksany (taksoidy), metotreksat, ifosfamid, bleomycynę i fluorouracyl.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. obecnie zaawansowanym raku płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi ze środków publicznych w Polsce finansowane są:

- w ramach 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, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)” – cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina.

Wnioskodawca jako terapię alternatywną wskazał schemat chemioterapii obejmujący związki platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz fluorouracyl, co należy uznać za wybór zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cetuksymab (CET) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Erbitux jest wskazany

- w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS 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 oksaliplatinie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.
- 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.

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym wymienionym w pozycji drugiej podpunkt drugi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy skuteczności włączono 1 randomizowane badanie kliniczne badanie EXTREME (opisane w publikacjach Vermorken 2008, Mesia 2010, Rivera 2009) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w porównaniu do schematu chemioterapii: pochodna platyny (cisplatyna bądź karboplatyna)+5-fluorouracyl. Do badania zakwalifikowano 442 pacjentów. Czas obserwacji wynosił:

- w grupie cetuksymabu: 19,1 msc. (mediana);
- w grupie chemioterapii: 18,2 msc. (mediana).

Badanie EXTREME cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego (ocena ryzyka zgodnie z Cochrane), ze względu na brak zaślepienia badaczy, jak i osób badanych. W pozostałych ocenianych domenach badanie ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. hazard ratio, ilość hazardów
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

W analizie klinicznej do oceny jakości życia wykorzystano następujące kwestionariusze:

- QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30 version 3.0) – kwestionariusz swoisty dla pacjentów z nowotworami, uzupełniany samodzielnie przez chorego, składający się z 30 pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (ang. global health status/QoL), poszczególnych obszarów aktywności życiowej (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w danej roli, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne), trzech wielopunktowych (ang. multi-item symptom scale) skal dotyczących objawów takich jak zmęczenie, biegunka/nudności oraz ból, a także 6 skal jednopunktowych (ang. single-item symptom scale) dotyczących duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparc, biegunki i problemów finansowych;
- QLQ-Head and Neck 35 (QLQ-H&N35) – kwestionariusz swoisty dla pacjentów z nowotworami szyi lub głowy, zawierający 35 pytań, powiązanych z 7 wielopunktowymi (ang. *multi-item symptom scale*) skalami objawowymi (ból, trudności w połykaniu, czuciu (ang. sense), mowie, jedzeniem w miejscach publicznych, kontaktami społecznymi, zredukowaną seksualnością), oraz 11 skalami jednopunktowymi (skale proste dotyczące problemów z zębami, otwieraniem ust, suchością w ustach, lepka śliną, kaszlem, złym samopoczuciem, zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe, suplementy diety, karmieniem dojelitowym, utratą wagi bądź przybraniem na wadze).

Skuteczność

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie:

- dłuższego przeżycia całkowitego (ang. Overall survival, OS) w populacji ogółem, różnica mediany OS wynosiła 2,7 miesiąca (10,1 mies. vs. 7,4 mies.); HR=0,80 (95%CI: 0,64; 0,99);

- dłuższego przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) w populacji ogółem, różnica mediany PFS wynosiła 2,3 miesiąca (5,6 mies. vs. 3,3 mies.); HR=0,54 ((95%CI: 0,43; 0,67);

- wyższej szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem:
 - ponad 2-krotnie wyższej szansy uzyskania odpowiedzi całkowitej OR= 2,25 (95%CI: 1,47; 3,46)
 - prawie 3-krotnie wyższej szansy uzyskania kontroli choroby OR=2,86 (95%CI: 1,86; 4,40)
- niższego o 41% ryzyka niepowodzenia terapii w populacji ogółem HR=0,59 (95%CI: 0,48; 0,73)

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla czasu trwania odpowiedzi.

Wyniki w zakresie jakości życia pacjentów ocenione kwestionariuszem QLQ-C30 wskazały na istotne statystycznie różnice w zakresie średniego wyniku dla ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia w 6 miesiącu obserwacji (różnica równa 12,81) na korzyść grupy otrzymującej cetuksymab oraz chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Różnica traci istotność statystyczną w momencie skorygowania o wartości wyjściowe (różnica po skorygowaniu 7,22; p=0,2842).

Analiza przeprowadzona z wykorzystaniem analizy mieszaniny schematów (ang. pattern-mixture analysis) przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu, wykazała różnice przekraczające próg istotności statystycznej, na korzyść cetuksymabu w zakresie ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia. Nie wykazała natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie funkcjonowania społecznego.

Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic pomiędzy grupami w żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania oraz skal objawowych w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii oraz w 6 miesiącu obserwacji w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla funkcjonowania w danej roli, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego oraz żadnej z jednopytaniowych skal objawowych; zmiany funkcjonowania społecznego przedstawiono na wykresie).

Wyniki w zakresie jakości życia pacjentów ocenione kwestionariuszem QLQ-H&N35 wskazują, na istotnie statystycznie lepszą jakość życia w zakresie złożonych skal objawowych związanych z bólem, problemami z połykaniem, mową oraz jedzeniem w miejscach publicznych, uzyskanych za pomocą kwestionariusza QLQ-H&N35 w 3. cyklu chemioterapii w grupie przyjmującej cetuksymab + chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki dla skal związanych z bólem i połykaniem zostały potwierdzone także w analizie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania.

Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średnich wyników od początku badania w żadnej z wielopunktowych skal objawowych kwestionariusza QLQ-H&N35 w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii oraz w 6 miesiącu obserwacji w zakresie średniego

wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla skal związanych z czuciem, kontaktami społecznymi i zredukowaną seksualnością).

Bezpieczeństwo

W analizie dotyczącej poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że:

- istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl niż w grupie przyjmującej jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl występowały zdarzenia niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia obejmujące:
 - reakcje skórne, 21-krotnie wyższa szansa wystąpienia OR= 21,51 (2,86; 161,75), NNH=12 (8; 22)
 - jadłowstręt, prawie 4-krotnie wyższa szansa wystąpienia OR= 3,74 (1,03; 13,59), NNH=28 (15, 297)
 - hipomagnezemia, prawie 4-krotnie wyższa szansa wystąpienia OR= 3,74 (1,03; 13,59), NNH=28 (15, 297)
 - hipokalcemia, ponad 4-krotnie wyższa szansa wystąpienia OR=4,56 (0,97; 21,38), NNH=32 (17, 395)
 - sepsa, ponad 9-krotnie wyższa szansa wystąpienia OR=9,17 (1,15; 73,03), NNH=28 (16; 116)
- w przypadku zdarzeń niepożądanych wyłącznie 4. stopnia nasilenia jedynie hipomagnezemia (OR=8,11 (1,01; 65,44), NNH=32 (18; 185)) oraz hipokalcemia (Peto OR = 7,39 (1,27; 43,01); NNH=44 (23; 815)) występowały istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl niż w grupie przyjmującej jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl.

W zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych (3. i 4. stopnia nasilenia, jak i wyłącznie 4. stopnia nasilenia) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl a grupą przyjmującą jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl.

Analiza nie wykazała również istotnych statystycznie różnic w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz różnic w liczbie zgonów pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl, a grupą przyjmującą jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl.

Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Erbitux 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.

Odnaleziono dokumenty dot. bezpieczeństwa wydane przez:

- FDA/MedWatch:
 - 2005 roku dodano informacje o konieczności godzinnej obserwacji pacjentów po podaniu preparatu Erbitux. Dłuższy okres obserwacji może być wymagany u pacjentów, którzy doświadczają niepożądanych reakcji związanych z infuzją leku. W trakcie terapii cetuksymabem, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem hipomagnezemii i towarzyszącej hipokalcemii oraz hipokaliemii. Wśród 224 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, ryzyko wystąpienia hipomagnezemii było podwyższone w grupie pacjentów stosujących cetuksymab. Niektórzy z pacjentów

wymagali uzupełnienia elektrolitów. Czas powrotu stężenia elektrolitów do prawidłowego poziomu nie jest znany, dlatego też rekomendowane jest również monitorowanie ich poziomu po zakończeniu terapii cetuksymabem.

- Poważne reakcje związane z dożylnym podaniem leku, wymagające medycznej interwencji oraz natychmiastowego zaprzestania podawania cetuksymabu, dotyczyły ostrych epizodów dróg oddechowych (skurcz oskrzeli, świst krtaniowy, chrypka), hipotensji, wstrząsu, utraty świadomości, zawału mięśnia sercowego i/lub zatrzymania akcji serca. Poważne reakcje (NCI-CTC stopnia 3. i 4.) występowały u 2-5% z 1373 pacjentów biorących udział w badaniach, u 1 osoby zakończyły się zgonem (2008).
- U pacjentów przyjmujących cetuksymab występowały reakcje dermatologiczne, w tym wysypka przypominająca trądzik, wysuszenie oraz pęknięcie skóry, zapalenie okołopaznokciowe, powikłania zakaźne (np. sepsa, ropień, zapalenie tkanki podskórnej/łącznej, zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie warg) oraz nadmierne owłosienie. Wysypka przypominająca trądzik występowała u ok 76-88% z 1373 pacjentów. Ciężka wysypka przypominająca trądzik pojawiała się u 1-17% pacjentów (2008).
- W 2012r. dodano informacje o możliwym wystąpieniu wrzodziejącego zapalenia rogówki z pogorszeniem wzroku związanym z przyjmowaniem cetuksymabu.
- W 2013 dodano informację o możliwym zapaleniu błon śluzowych związanym z przyjmowaniem cetuksymabu.
- W 2015 roku dodano informacje o zaobserwowanych, zagrażających życiu oraz śmiertelnych chorobach błon śluzowych z pęcherzami u pacjentów stosujących cetuksymab. Nie udało się ustalić, czy te śluzówkowo-skórne reakcje niepożądane były bezpośrednio związane z hamowaniem EGFR lub idiosynkratycznymi efektami immunologicznymi (np. zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna martwica naskórka). W rozdziale dotyczącym działań niepożądanych dodano informacje o możliwych zaburzeniach skóry i tkanki podskórnej, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, zagrażająca życiu i śmiertelna pęcherzowa choroba błon śluzowych, związanych z przyjmowaniem produktów leczniczych Erbitux.
- Europejskiej Agencji Leków (EMA): najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem cetuksymabu (preparaty Erbitux), spotykane częściej niż u 1 pacjenta na 10, to reakcje skórne, takie jak wysypka, hipomagnezemia (niski poziom magnezu we krwi), reakcje o łagodnym bądź średnim nasileniu związane z dożylnym podaniem leku (takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy, problemy z oddychaniem), zapalenie błony śluzowej (wyściełającej jamę ustną, ang. mucositis) oraz wzrost stężenia niektórych enzymów wątrobowych. Reakcje skórne obserwuje się u ponad 80% pacjentów. Erbitux może spowodować nasilone reakcje podczas infuzji, dlatego pacjenci muszą być szczegółowo monitorowani w czasie podawania leku.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 7 publikacji opisujących obserwacyjne badania retrospektywne (van der Linden 2016, Lynggaard 2015, de Mello 2014, Mutlu 2017, Magnes 2017, Burgy 2017, Yanamoto 2018). W żadnej nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Badanie van der Linden 2016 – pacjenci SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 6 duńskich szpitalach, przy czym jedynie 40 pacjentów otrzymywało cetuksymab w skojarzeniu ze

związkami platyny i 5-fluorouracylem w pierwszej linii (dodatkowo 4 otrzymywało tę kombinację w 2 linii). PFS w tej populacji wyniósł 4,8 (3,2–6,4), zaś OS 6,7 (4,4–8,9) miesiąca.

Opracowanie Lynggaard 2015 dotyczyło 22 pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 1 duńskim ośrodku cetuksymabem w skojarzeniu z cisplatyną oraz 5-fluorouracylem. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zgodnie z protokołem badania EXTREME w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. PFS wyniósł 5,8 (95% CI: 4,3–7,3), zaś OS 7,3 (95% CI: 5,0–9,7) miesiąca. Odpowiedź częściową stwierdzono u 28,6%, a chorobę stabilną u 19,0% chorych. Nie stwierdzono odpowiedzi całkowitej u żadnego z pacjentów. Ogółem kontrolę choroby (odpowiedź całkowitą, częściową lub chorobę stabilną) stwierdzono u 48% chorych. Zaobserwowano następujące zdarzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia: anemia (18%, 3. stopień), reakcje alergiczne (9%, 4. stopień), gorączka neutropeniczna (23%, 4. stopień), hipokalemia (45%, 3. lub 4. stopień), leukocytopenia (32%, 3. lub 4. stopień), neutropenia (36%, 3. lub 4. stopień), trombocytopenia (9%, 3. lub 4. stopień), zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (23%, 3. stopień), reakcje skórne (32%, 3. stopień).

Opracowanie de Mello 2014 dotyczyło 121 pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 1 portugalskim ośrodku cetuksymabem w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną oraz 5-fluorouracylem. 52,3% pacjentów włączonych do badania miało lokalnie zaawansowaną chorobę (jednocześnie kryterium włączenia do badania zakładało chorobę nawracającą i (lub) z przerzutami), u 67,5% stwierdzono obecność dobrze lub średnio zróżnicowanego guza. PFS w całej populacji włączonych w de Mello 2014 wyniósł 8 (95% CI: 6,05–9,9), zaś OS 11 (95% CI: 8,7–13,3) miesięcy. Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 6,5%, odpowiedź częściową u 17,3%, a chorobę stabilną u 25% chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 23,9%, a czas trwania odpowiedzi (wliczając chorobę stabilną) wyniósł 11 (0-115) tygodni. W ograniczonym zakresie zbierano również dane dotyczące skuteczności cetuksymabu w fazie podtrzymującej: chorobę stabilną stwierdzono u 15,6%, a progresję u 84,4% chorych. Jedynym zdarzeniem niepożądanym w stopniu 3. lub 4., jakie stwierdzono u ponad 5% pacjentów była gorączka (5,7% chorych). Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie Mutlu 2017 dotyczyło 70 pacjentów z nawracającym lub przerzutowym SCCHN, których dane z okresu 2003-2015 retrospektywnie pozyskano z baz szpitalnych. Jeśli pacjenci, u których w chwili rozpoznania choroby występowała miejscowa choroba, otrzymali wcześniej chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, nie zostali objęci badaniem. Pacjenci byli oceniani jako dwie grupy, zgodnie z zastosowanym schematem chemioterapii w pierwszej linii: docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl (n: 47) i karboplatyna + fluorouracyl + cetuksymab (n: 23). Na użytek niniejszej analizy wykorzystano jedynie dane dla drugiej grupy. Średni czas przeżycia bez progresji wynosił 8,3 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 9,3 miesiący. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie Magnes 2017 to retrospektywna analiza jednoośrodkowa obejmująca 128 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym SCCHN leczonym cetuksymabem w monoterapii lub w połączeniu z polichemioterapią (pochodne platyny + fluorouracyl) jako leczenie pierwszego rzutu. Na użytek niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dotyczące leczenia skojarzonego. Mediana przeżycie całkowitego wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji – 4,8 miesiąca. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie Burgy 2017 to badanie retrospektywne przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu chemioterapii opartego na cetuksymabie i pochodnych platyny u pacjentów w wieku > 65 lat z nawracającym lub z przerzutowym SCCHN. Wykonano przegląd retrospektywny dokumentacji medycznej pacjentów z nawracającą lub przerzutową chorobą w wieku > 65 lat leczonych schematem chemioterapii opartym na cetuksymabie, fluorouracylu i karboplatynie

w okresie od września 2008 r. do grudnia 2013 r. w jednym ośrodku we Francji. Zidentyfikowano 59 pacjentów. Karboplatyna w połączeniu z 5-fluorouracylem (FU) była jedynym schematem chemioterapii łączonym z cetuksymabem stosowanym w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku. Średni czas przeżycia bez progresji choroby wynosił 4 miesiące (95% CI: 2,9-4,7), a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 9,1 miesiąca (95% CI: 6,5-13,1). Zdarzenia niepożądane z zakresu toksyczności 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 52% (n = 31) pacjentów (głównie toksyczność hematologiczna i infekcje). Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym. Opracowanie Yanamoto 2018 miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny u pacjentów z rozpoznaniem nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC). Przeprowadzono wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne pacjentów leczonych w ramach terapii pierwszego rzutu cetuksymabem oraz chemioterapią opartą na platynie w okresie od grudnia 2012 r. do czerwca 2015 r. 65 pacjentów otrzymywało cetuksymab raz w tygodniu oraz maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli cisplatyny lub karboplatyny i 5-fluorouracyl. Pacjenci ze stabilną chorobą, którzy otrzymywali cetuksymab w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, nadal otrzymywali cetuksymab do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,5 (zakres 1,2-34,2) miesięcy. Najlepsza ogólna odpowiedź i wskaźnik zwalczania choroby wynosiły odpowiednio 46,2 i 67,7%. Mediana całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 12,1 i 7,8 miesiąca. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były wysypka skórna (9,2%), a następnie leukopenia (6,2%). Żadne z zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do zgonu. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji identycznej jak we wnioskowanym programie lekowym, jednak populacja w tym badaniu częściowo pokrywała się z wnioskowaną –

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Badanie EXTREME oceniało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji szerszej, niż zdefiniowana przez wnioskowany program lekowy. Wnioskodawca wyodrębnił, na podstawie danych niepublikowanych, subpopulację spełniającą kryteria włączenia do programu lekowego
- Po maksymalnie 6 cyklach chemioterapii, pacjenci z grupy cetuksymabu, którzy wykazywali co najmniej stabilną chorobę, otrzymywali cetuksymab w monoterapii (aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksycznych) natomiast pacjenci z grupy samej chemioterapii nie otrzymywali dalej żadnego aktywnego leczenia.

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt iż w badaniu EXTREME wybór stosowanego związku platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) zależał od decyzji badacza, natomiast w przypadku wnioskowanego programu lekowego karboplatyna zalecana jest jedynie w sytuacji udokumentowanych przeciwwskazań do cisplatyny. Dodatkowo ograniczeniem badania była dopuszczona modyfikacja dawek cetuksymabu oraz chemioterapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena efektywności kosztowej refundacji Erbitux została przeprowadzana z wykorzystaniem: analizy kosztów-użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto dożywni (ok.13 lat) horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono koszty związane z prowadzeniem programu lekowego, leczeniem poza programem lekowym, leczeniem po wystąpieniu progresji choroby (w programie i poza programem) oraz koszty zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, leczenie CET+PLA+5-FU, jest droższe i skuteczniejsze od leczenia wyłącznie chemioterapią PLA+5-FU. Inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla powyższego porównania został oszacowany na poziomie 461 854 PLN/QALY w przypadku analizy bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku Erbitux przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (139 953 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] PLN dla opakowania 20 ml [REDACTED] PLN dla opakowania 100 ml.

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku 4 scenariuszy oszacowane wartości ICUR różniły się od wartości oszacowanych w analizie podstawowej o więcej niż 10%:

- przyjęcie minimalnych wartości użyteczności powodowało wzrost oszacowanej wartości ICUR o 130%, natomiast przyjęcie wartości maksymalnej powodowało spadek oszacowanej wartości ICUR o 36%
- pominięcie dostosowania zużycia cetuksymabu do obserwacji z badania EXTREME powodowało wzrost oszacowanej wartości ICUR o 25-27%

- przyjęcie założenia o zużyciu zasobów związanych z podaniem leków wynikających z odpowiedzi uzyskanych w ankiecie powodowało wzrost oszacowanej wartości ICUR o 12-18%.

Analiza probabilistyczna wykazała, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest zawsze droższe od leczenia wyłącznie chemioterapią opartą na platynie oraz w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w porównaniu z samą chemioterapią opartą na platynie jest kosztowo efektywne (dla prognozy 139 953 PLN/QALY) wynosi <1% dla ceny bez RSS i [] dla ceny z RSS.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ:

- W przedstawionej analizie ekonomicznej, przebieg choroby modelowano w oparciu o dostarczone przez wnioskodawcę wyodrębnione dane dla subpopulacji ([]) z badania EXTREME odpowiadającej kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Populacja ogólna, która obejmowała również pacjentów z nowotworem krtani i krtaniowej części gardła, charakteryzowała się znacznie gorszymi efektami leczenia w porównaniu do wyodrębnionej populacji docelowej. Znaczne zróżnicowanie wyników skuteczności cetuksymabu w zależności od lokalizacji nowotworu stanowiło również przedmiot analizy NICE. Komisja zwróciła uwagę, że nieznanym jest aktualnie mechanizm biologiczny, który mógłby wyjaśnić różnice w skuteczności cetuksymabu pomiędzy różnymi typami nowotworów.

Wybór populacji docelowej, zawężonej w stosunku do ogólnej populacji z badania EXTREME, został uzasadniony przez Wnioskodawcę możliwością stosowania cetuksymabu u pacjentów osiągających największe korzyści z leczenia. Jednakże, zgodnie ze stanowiskiem NICE dane kliniczne z podgrup badania EXTREME nie są wystarczająco wiarygodne do wykorzystania w modelu ekonomicznym. Istotnym ograniczeniem jest niewielka populacja ([]) w porównaniu z całą populacją badaną ($n = 442$), co zwiększa niepewność związaną z oceną skuteczności opartą na danych z podgrupy.

Komisja NICE wyraziła ponadto wątpliwości dotyczące ekstrapolacji wyników badania w celu oszacowania przeżycia w modelu ekonomicznym. Uznano, że istnieje znaczna niepewność co do wyników analiz przeprowadzonych przez wnioskodawcę, a wiarygodne oszacowanie efektywności kosztowej dla cetuksymabu i chemioterapii opartej na związkach platyny, przewyższałoby przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania.

- Dodatkowo Agencja podkreśla, że nie uzasadniono wyboru rozkładu Weibulla jako najodpowiedniejszej metody dopasowania krzywych dla dostępnych danych i nie przedstawiono alternatywnych metod parametryzacji krzywych PFS i OS z badania EXTREME.
- W podstawowym wariantcie analizy, model ekonomiczny zakłada uwzględnienie zmniejszonej liczby zużytych fiolek cetuksymabu oszacowanej w oparciu o dane z badania EXTREME, a nie z dawkowania przyjętego w ChPL. Analizująca ten aspekt Komisja NICE zaznaczyła, że przyjęta przez wnioskodawcę metoda oszacowania dawkowania jest niejasna w odniesieniu do całkowitej dawki podawanej na cykl, zakresu tego dawkowania w praktyce oraz wpływu na skuteczność leczenia. W opinii NICE, istnieje zbyt duża niepewność związana z przyjęciem dawkowania cetuksymabu opartego na zmniejszonym zużyciu leku w badaniu EXTREME, wobec czego, w analizie opłacalności należy uwzględnić standardowy schemat dawkowania.

Na niepewność przedstawionych wyników analizy mają wpływ następujące aspekty:

- Przyjęte w modelu wartości użyteczności uzyskano metodą mapowania wyników uzyskanych z kwestionariusza QLQ-C30 oceniającego stan zdrowia/jakość życia pacjentów w badaniu EXTREME. Ograniczeniem takiej metody była konieczność zastosowania algorytmu przygotowanego dla innej choroby nowotworowej (rak trzustki). Wybór metody wnioskodawca uzasadniał brakiem możliwości odnalezienia alternatywnych wartości użyteczności. Należy zwrócić uwagę, że wartość przyjętych użyteczności jest jednym z podstawowych parametrów wpływających na wyniki analizy ekonomicznej.
W analizie weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego dla cetuksymabu oceniającej stosowanie cetuksymabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia zostały oszacowane na podstawie [redacted].
[redacted] W przytoczonej AWA wartość użyteczności dla ogólnie leczonych pacjentów przyjęto jako [redacted], natomiast dla pacjentów w stanie progresji, wartość użyteczności ustalono na poziomie [redacted], a więc zbliżonym do wartości użyteczności przyjętej przez wnioskodawcę w minimalnym wariancie analizy wrażliwości.
Ponadto należy zaznaczyć, że zmiany wartości użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi nie były uwzględniane w analizie podstawowej.
- W obliczeniach w modelu ekonomicznym wykorzystywano tylko Erbitux w opakowaniu 100 mg (1mg cetuksymabu w fiolce 20 ml), nie uwzględniono natomiast preparatu Erbitux w opakowaniu 500 mg (1mg cetuksymabu w fiolce 100 ml), który również był przedmiotem wniosku o refundację.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono alternatywny wariant analizy ekonomicznej uwzględniający parametr wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji ([redacted]) przyjęty na podstawie analizy weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego dla cetuksymabu oraz uwzględnienie zużycia cetuksymabu w oparciu o dawkowanie na podstawie ChPL Erbitux (standardowy schemat dawkowania, przyjęty przez NICE jako właściwy w ocenie efektywności kosztowej cetuksymabu). Pozostałe parametry analizy ekonomicznej przyjęto z założeniami wnioskodawcy dla analizy podstawowej.

Wyniki alternatywnego oszacowania Agencji, wykazały, że ICUR dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU jest wyższy o 59-61% od wariantu podstawowego i wynosi 742 724 PLN/QALY w przypadku analizy bez RSS i [redacted] PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem wyników badania klinicznego dowodzącego wyższości ocenianej technologii nad refundowanym komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2 letnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono takie same kategorie kosztowe jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji stosującej lek Erbitux w wariantach podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi: 160 (min 114; max 206) osób w każdym roku analizy;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantach prawdopodobnym, finansowanie produktu leczniczego Erbitux, w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków NFZ:

- W I roku refundacji 11 322 579 PLN w wariantach bez RSS ([redacted] PLN w wariantach RSS)
- W II roku refundacji 17 538 803 PLN w wariantach bez RSS ([redacted] PLN w wariantach z RSS)

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że:

- w wariantach minimalnym bez RSS wzrost wydatków NFZ oszacowano na 8,07 mln PLN w I roku refundacji i 12,50 mln PLN w II roku (z RSS [redacted])
- w wariantach maksymalnym bez RSS wzrost wydatków NFZ oszacowano na 14,57 mln PLN w I roku i 22,57 mln PLN w II roku (z RSS [redacted] w II roku)

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- Odsetek pacjentów z poszczególnymi lokalizacjami nowotworu, podany przez wnioskodawcę jako odnaleziony w literaturze, nie został odnaleziony przez Agencję w publikacji podanej przez przypis.
- Założenia dotyczące rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia leku refundacją nie pozwalają na zaspokojenie ilościowego zapotrzebowania wynikającego z modelu wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycje rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne. [redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014
- European Head & Neck Society/ European Society for Medical Oncology/ European Society for Radiotherapy & Oncology (EHNS-ESMO-ESTRO) 2010
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018

Aktualne wytyczne zalecają w leczeniu choroby nawracającej i (lub) z przerzutami następujące działania:

- w przypadku przerzutów regionalnych lub miejscowych można rozważyć ponowną radioterapię lub operację u wybranych pacjentów, jednak u większości chorych podstawę leczenia stanowi chemioterapia paliatywna;
- opcją terapeutyczną I linii dla pacjentów w dobrym stanie jest terapia złożona z cetuksymabu, cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu, zaś u pacjentów, u których terapia złożona nie może być stosowana zalecana jest monoterapia;
- pacjenci charakteryzujący się gorszym stopniem sprawności powinni zostać objęci najlepszym leczeniem objawowym (ang. best supportive care).

Oprócz preparatów wymienionych jako I liniowa terapia stosuje się także schematy złożone z cisplatyny i fluorouracylu bądź cisplatyny i paklitakselu, taksany (taksoidy), metotreksat, ifosfamid, bleomycynę i fluorouracyl. U większości chorych celem terapii jest jedynie uzyskanie poprawy jakości życia, wydłużenie czasu życia jest możliwe jedynie w części przypadków.

Zidentyfikowane wytyczne (EHNS-ESMO-ESTRO 2010, NCCN 2018, SEOM 2017) zalecają stosowanie cetuksymabu w połączeniu ze związkami platyny i 5-fluorouracylem w I linii leczenia chorych w dobrym stanie, szczególnie gdy obecne są przerzuty odległe.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych oceniających stosowanie leku cetuksymab w subpopulacji sprecyzowanej dokładnie tak jak w proponowanym programie lekowym. Odnaleziono natomiast 4 rekomendacje dotyczące stosowania cetuksymabu we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami:

- 2 pozytywne (jedna warunkowa) Haute Autorité de Santé (HAS) 2010, NICE 2017
- 1 negatywną – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016
- jeden brak rekomendacji wynikający z braku złożenia wniosku przez firmę Scottish Medicines Consortium (SMC) 2009.

Australijska agencja PBAC oceniała stosowanie cetuksymabu w innej subpopulacji niż wnioskowana, tj. u pacjentów z nawracającym i (lub) przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym jedynie w obrębie jamy ustnej (bez dodatkowych kryteriów co do stopnia sprawności czy stopnia zróżnicowania guza).

Natomiast agencja SMC nie była w stanie rekomendować stosowania leku cetuksymab, ze względu na brak złożenia wniosku do SMC przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu cetuksymabu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy:

- Erbitux (20 ml) jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, brak informacji na temat Chorwacji), w tym 6 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita* (Estonia, Grecja, Litwa, Rumunia, Słowacja, Węgry)
- Erbitux (100 ml) jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, brak informacji na temat Chorwacji), w tym 1 kraju o zbliżonym PKB *per capita* (Węgry).

We wskazanych krajach poziom refundacji wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.12.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4604.656.2018.4.AUO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Erbitux (cetuksymab), w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”, 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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2019 z dnia 11 marca 2019 roku w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2019 z dnia 11 marca 2019 roku w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego

narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)''

2. Raport nr OT.4331.43.2018 „Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)''”. Data ukończenia: 26 luty 2019 r.