



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 129/2019 z dnia 13 maja 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów  
w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.4 „Leczenie  
zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zapisów w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w zakresie pkt 1.-14. i niezasadne w zakresie pkt 15.-17.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programie lekowym: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Program lekowy obejmuje stosowanie produktów kierunkowanych molekularnie (Avastin (bewacyzumab), Erbitux (cetuksymab), Vectibix (panitumumab), Zaltrap (aflibercept)) w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi lekami cytostatycznymi, stosowanymi według schematów FOLFIRI i FOLFOX. Odnosząc się do proponowanych zmian w programie lekowym opierano się na aktualnych wytycznych krajowych (PTOK 2015) i zagranicznych (NCCN 2019, ESMO 2018) dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.*

#### Zmiany w programie lekowym:

*Zmiany 1, 4, 7, 9) - Usunięcie zapisów dotyczących składu chemioterapii wielolekowej FOLFIRI i FOLFOX stosowanej w skojarzeniu z lekami molekularnie celowanymi – Rada proponuje opisanie w programie wspólnego schematu dla chemioterapii FOLFIRI i FOLFOX, z uwzględnieniem możliwości modyfikacji dawek wybranych cytostatyków.*

*Zmiany 2, 5) - „W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu*



Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu, z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni” – dodano zapis precyzujący powód przerwania leczenia co wydaje się mieć charakter wyjaśniający – zmiany zasadne.

Zmiana 3) - „W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej)” – w rekomendacjach klinicznych (PTOK i ESMO) sugeruje się, że w przypadku uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, można rozważyć stosowanie ograniczonej terapii podtrzymującej lub brak terapii aż do progresji. Wytyczne kliniczne w tym zakresie dopuszczają ograniczenie lub wstrzymanie leczenia w przypadku schematów zawierających cetuksymab – zmiana wydaje się zasadna.

Zmiana 6) – „W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej)” – w rekomendacjach klinicznych (PTOK) znajduje się odniesienie o możliwości przerwania leczenia lub jego ograniczeniu, NIE odnosi się ona do panitumumabu – zmiana nie jest oparta na rekomendacjach klinicznych, jednakże jest to zmiana dopuszczająca podjęcie takiej decyzji przez klinicystę, a nie wskazująca na konieczność takiego działania - zmianę można uznać za zasadną.

Zmiana 8) – „W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej)” – proponowana zmiana dotyczy bewacyzumabu, w wytycznych klinicznych wskazuje się na badania kliniczne, które sugerują, że w przypadku stosowania terapii z wykorzystaniem bewacyzumabu, można rozważyć ograniczenie lub przerwanie stosowania chemioterapii (badania AIO 0207,

*PRODIGE 9, SAKK 41/06) w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu i powrót do standardowego leczenia w przypadku progresji - zmianę można uznać za zasadną.*

*Zmiany 10 i 12) – „Potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS (w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI” – proponowane zmiany są zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi (ESMO, NCCN) – zmiany zasadne.*

*Zmiana 11, 13, 14) – wykreślenie z badań wykonywanych podczas kwalifikacji do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem oznaczania poziomu mocznika i dehydrogenazy mleczanowej – oznaczenie poziomu mocznika było jednym z elementów wykluczenia niewydolności nerek przed rozpoczęciem leczenia. Wydaje się, że oznaczenie poziomu kreatyniny jest wystarczające. Wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej jest jednym z działań niepożądanych związanych ze stosowaniem oxaliplatyny. Oznaczenie jej poziomu przed rozpoczęciem leczenia cetuksymabem i panitumumabem nie wydaje się być konieczne – zmiany zasadne.*

*Zmiana 15 – wykreślenie z grupy badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia cetuksymabem lub panitumumabem oznaczania poziomu fosfatazy alkalicznej – podwyższenie fosfatazy alkalicznej jest typowe dla terapii tymi lekami – zmiana niezasadna.*

*Zmiana 16, 17 – wykreślenie z grupy badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia bewacyzumabem i afliberceptem oznaczania poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy – wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej jest działaniem niepożądanym towarzyszącym stosowaniu bewacyzumabu i afliberceptu w skojarzeniu z chemioterapią, oznaczenie poziomu wydaje się użyteczne –zmiana niezasadna.*

#### **Przedmiot zlecenia**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.482.2019.PB z dnia 22.04.2019 r.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.4.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach

programu lekowego: »Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)«. Data ukończenia: 10 maja 2019 r.