



Rekomendacja nr 59/2020

z dnia 1 września 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946;
- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990035922;

w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” i istniejącej grupy limitowej „1057. Cetuximab”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. W ocenie Prezesa Agencji, rozszerzenie panelu opcji terapeutycznych dostępnych w ramach programu lekowego dot. leczenia zaawansowanego raka jelita grubego jest korzystne zarówno dla pacjentów, jak i płatnika publicznego.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono pośrednie porównanie stosowania cetuksymabu (CET) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX vs panitumumab (PAN) z FOLFOX oraz dodatkowo bezpośrednie porównanie CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI.

Wyniki porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX, przeprowadzonego na podstawie badań OPUS, TAILOR i PRIME, wskazują na porównywalną skuteczność interwencji w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedzi na leczenie. W zakresie bezpieczeństwa odnotowano niewielkie różnice - statystycznie istotną wyższą szansę wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia po podaniu CET+FOLFOX oraz statystycznie istotną niższą szansę wystąpienia zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia po podaniu CET+FOLFOX.

Wyniki porównania bezpośredniego CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI, przeprowadzonego w oparciu o badania CECOG i CELIM, nie wykazały istotnych statystycznie różnic między



porównywanymi interwencjami w zakresie skuteczności, natomiast w zakresie bezpieczeństwa wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji dla jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w stopniu $\frac{3}{4}$ oraz neutropenii.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z charakteru porównania pośredniego, jak również drobne różnice w zakresie zgodności populacji badanej z docelową.

Analiza ekonomiczna w wariancie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS) wykazała, że terapia CET+FOLFOX jest tańsza od PAN+FOLFOX, natomiast w analizie wpływu na budżet, również w wariancie z RSS, wykazano oszczędności dla płatnika publicznego.

Oceniany schemat terapeutyczny jest zalecany przez wytyczne kliniczne, a także większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi w zależności od prezentacji:

- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946 - [redacted]
- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990035922 - [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej „1057. Cetuximab”. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego (ang. colorectal cancer) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni -12,4%; kobiety-10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia). Ryzyko zachorowania raka jelita grubego wzrasta z wiekiem. U mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wynosiła w 2010 roku 15 800, z czego u mężczyzn prawie 8 700 i ponad 7 100 u kobiet. Od 1980 roku nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny u kobiet. Rak okrężnicy (C18) rozpoznano w Polsce w 2010 roku u 9 120 osób (mężczyźni —4 819; kobiety —4 301) i odnotowano 7 061 zgonów z tego powodu (mężczyźni —3 768; kobiety —3 293). Rak okrężnicy oraz esicy (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5 384 mężczyzn i 4 688 kobiet), odnotowano 7 379 zgonów (mężczyźni —3 944, kobiety —3 435).

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Alternatywna technologia medyczna

Jako alternatywę dla ocenianej interwencji w przerzutowym raku jelita grubego (mCRC, ang. metastatic colorectal cancer) wnioskodawca wybrał terapię skojarzoną: panitumumab z chemioterapią w schemacie FOLFOX. Taki wybór jest zgodny z praktyką kliniczną i aktualnym stanem refundacji w Polsce: schemat jest finansowany w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Dodatkowo porównano ocenianą technologię ze schematem cetuksymab+FOLFIRI, który również jest zalecany w wytycznych i finansowany ze środków publicznych.

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 on wskazany do stosowania w 2 wskazaniach:

- Rak jelita grubego - pacjenci 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 oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.
- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi - pacjenci 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.

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym.

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 przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 randomizowane badania kliniczne (RCT), dot. porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX, w tym:

- 2 badania RCT porównujące schemat leczenia CET+FOLFOX vs FOLFOX:

- OPUS (publikacje Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011 oraz Bokemeyer 2015) – Liczba pacjentów: CET+FOLFOX-4 – 169 osób, FOLFOX-4 – 168 osób. Okres obserwacji: 36 miesięcy.
- TAILOR (publikacja Qin 2018 i abstrakt konferencyjny Qin 2018a) – Liczba pacjentów: CET+FOLFOX-4 – 193 osoby, FOLFOX-4 – 200 osób. Okres obserwacji: 18,4 (zakres: 0-46,2) miesiąca.
- 1 badanie RCT porównujące schemat leczenia PAN+FOLFOX vs FOLFOX:
 - PRIME (publikacje Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014 oraz Douillard 2015 i abstrakt konferencyjny Oliner 2013) - Liczba pacjentów: PAN+FOLFOX-4 - 325 osób, FOLFOX-4 – 331 osób. Nie podano dokładnego okresu obserwacji.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach OPUS, TAILOR i PRIME oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Ocena wykazała niskie ryzyko w zakresie procedury randomizacji, jej utajnienia (z wyjątkiem badania TAILOR, dla którego ryzyko było niejasne); zaślepienia oceny wyników (z wyjątkiem działań niepożądanych, dla których ryzyko było niejasne); selektywnej prezentacji wyników i innych czynników. Wysokie ryzyko wykazano dla zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, natomiast niejasne ryzyko dla niekompletności wyników.

Dodatkowo włączono 2 badania RCT porównujące schemat leczenia CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI:

- CECOG (publikacja Ocvirk 2010) – Badanie II fazy. Liczba pacjentów w ramach analizy skuteczności: CET+FOLFOX - 34 osoby, CET+FOLFIRI – 28 osób. Nie podano dokładnego okresu obserwacji.
- CELIM (publikacje Folprecht 2010 oraz Folprecht 2014) - Badanie II fazy. Liczba pacjentów w ramach analizy skuteczności: CET+FOLFOX – 53 osoby, CET+FOLFIRI - 53 osoby. Nie podano dokładnego okresu obserwacji.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach CECOG i CELIM oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Ocena wykazała niskie ryzyko w zakresie procedury randomizacji, jej utajnienia (z wyjątkiem badania CECOG, dla którego ryzyko było niejasne), zaślepienia oceny wyników dla przeżycia całkowitego (w przypadku zdarzeń niepożądanych w obu badaniach ryzyko było niejasne, zaś w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedzi na leczenie ryzyko było niejasne w badaniu CELIM i wysokie w badaniu CECOG). Niejasne ryzyko wykazano dla niekompletności wyników.

Ponadto wnioskodawca włączył do przeglądu 2 badania bez randomizacji:

- Degirmencioglu 2019 - retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia zawierających bewacyzumab, cetuksymab lub panitumumab w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z mCRC z genem RAS typu dzikiego. Włączono łącznie 238 pacjentów, w tym 30 leczonych było CET+FOLFOX, 62 CET+FOLFIRI, a 21 PAN+FOLFOX (pozostali przyjmowali bewacyzumab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFOX lub panitumumab + FOLFIRI). Jakość badania w skali NOS została oceniona jako dobra – badanie otrzymało 7 gwiazdek na 9 możliwych.
- Köstek 2019- retrospektywne badanie, w którym dane pacjentów pozyskiwano z rekordów medycznych, oceniające skuteczność schematów leczenia zawierających cetuksymab lub panitumumab w leczeniu pierwszej i drugiej linii pacjentów z mCRC z genem RAS typu dzikiego. łącznie uwzględniono 56 pacjentów, ale w ramach I linii leczenia tylko 6 chorych przyjmowało CET+FOLFOX, 6 chorych PAN+FOLFOX i 2 chorych CET+FOLFIRI (u pozostałych zastosowano inne schematy leczenia lub dalszą linię terapii). Jakość badania w skali NICE została oceniona jako niska – badanie otrzymało 3 punkty na 8 możliwych do uzyskania.

Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie - CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem CET+FOLFOX oraz schematem PAN+FOLFOX w każdym z ocenianych punktów końcowych – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – niezależnie od analizowanej populacji (podobną skuteczność odnotowano wśród chorych z brakiem mutacji w genie RAS, a także w podgrupie chorych z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF).

Dodatkowa analiza wrażliwości przeprowadzona dla oceny PFS potwierdziła wynik głównych obliczeń.

Badania randomizowane - CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI

Mediany PFS w grupach CET+FOLFOX i CET+FOLFIRI były zbliżone i wynosiły odpowiednio

- w badaniu CECOG: 9,1 (95% CI: 8,3; 11,1) i 8,4 (95% CI: 3,2; 11,3) miesiąca. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka względnego zgonu lub progresji choroby;
- w badaniu CELIM: 12,1 (95% CI: 5,2; 19,1) i 11,5 (95% CI: 8,8; 14,1) miesiąca. Nie wykazano różnic w ryzyku zgonu między analizowanymi grupami.

Mediana OS w zależności od badania była

- dłuższa w badaniu CECOG wśród pacjentów w grupie CET+FOLFOX i wynosiła 22,5 (95% CI: 17,1; 28,9) miesiąca w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI – 19,9 (95% CI: 11,9; NA) miesiąca (różnica 2,6 mies.), ale nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka względnego zgonu;
- krótsza w badaniu CELIM wśród pacjentów w grupie CET+FOLFOX i wynosiła 36,1 (95% CI: 21,1; 51,1) miesiąca w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI - 41,6 (95% CI: 22,6; 60,6) miesiąca (różnica 5,5 mies.), ale nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami dla hazardu względnego.

W badaniu CECOG odsetek pacjentów, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, nie różnił się istotnie między grupą CET+FOLFOX a grupą CET+FOLFIRI. W grupie CET+FOLFOX stwierdzono niższy odsetek odpowiedzi całkowitej i wyższy dla odpowiedzi częściowej w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI (odpowiednio 6% vs 14% i 50% vs 36%), ale także te różnice nie były znamienne statystycznie. Ponadto, progresja choroby występowała rzadziej w przypadku pacjentów z grupy CET+FOLFOX (8,8%) w porównaniu do grupy chorych leczonych CET+FOLFIRI (17,9%), ale różnica ta także nie była znamienna.

Badania nierandomizowane

W badaniu Degirmencioglu 2019 progresję odnotowano u 7/30 pacjentów (23,3%) w grupie CET+FOLFOX, 10/21 pacjentów (47,6%) w grupie PAN+FOLFOX oraz 39/62 pacjentów (62,9%) w grupie CET+FOLFIRI. Średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby w poszczególnych grupach wynosił odpowiednio: 29,1 (95% CI: 21,6; 36,5) mies., 22,4 (95% CI: 12,2; 32,6) mies. oraz 18,0 (95% CI: 11,7; 24,3) mies.

Liczba zgonów w badaniu Degirmencioglu 2019 wynosiła w poszczególnych grupach: 9/30 (30,0%) dla CET+FOLFOX, 10/21 (47,6%) dla PAN+FOLFOX i 15/62 (24,2%) dla CET+FOLFIRI. Średni czas przeżycia był zbliżony między analizowanymi grupami CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX: 26,0 (95% CI: 10,0 vs 32,0) vs 26,8 (95% CI: 16,0; 35,5) miesiąca, natomiast w grupie CET+FOLFIRI był dłuższy i wynosił 48,2 (95% CI: 40,0; 56,3) miesiąca. Odsetki przeżyć 1-rocznych wynosiły 88,7% dla CET+FOLFOX, 70,6% dla PAN+FOLFOX oraz 96,4% dla CET+FOLFIRI, natomiast 3 -letnich wynosiły odpowiednio dla ww. grup: 26,6%, 42,4% i 65,8%.

W badaniu Köstek 2019 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie ani dla CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX ani dla CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI. Wartości hazardu względnego wynosiły

- dla PFS: HR=0,56 (95%CI: 0,09; 3,70) dla CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX oraz HR=1,61 (95%CI: 0,18; 16,67) dla CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI;
- dla OS: HR=1,00 (95%CI: 0,17; 5,88;) dla CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX oraz HR=1,59 (95%CI: 0,17; 14,29) dla CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił publikacji dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie - CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Dla populacji z mutacją RAS typu dzikiego (RASwt) odnotowano istotnie statystycznie wyższą szansę neutropenii ≥ 3 stopnia po podaniu schematu CET+FOLFOX, w porównaniu do schematu PAN+FOLFOX – iloraz szans wynosił: OR=1,80 (95% CI: 1,07; 3,01)

Natomiast odnotowano istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia po podaniu CET+FOLFOX, niż po PAN+FOLFOX – iloraz szans wynosił: OR=0,32 (95% CI: 0,10; 0,91).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych analizowanych punktów końcowych, które obejmowały: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, poważne zdarzenia niepożądane (SAEs), SAEs (analiza wrażliwości), parestezje ≥ 3 stopnia, wysypkę ≥ 3 stopnia, biegunkę ≥ 3 stopnia.

Dla szerszej populacji (KRAS/RASwt) pacjentów odnotowano istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia neutropenii po zastosowaniu schematu CET+FOLFOX w porównaniu do PAN+FOLFOX – iloraz szans wynosił OR=1,72 (95% CI: 1,08; 2,73).

Jednocześnie, zaobserwowano istotne zmniejszenie szansy wystąpienia zmęczenia oraz zapalenia błony śluzowej w trakcie terapii CET+FOLFOX w porównaniu do PAN+FOLFOX – iloraz szans wynosił odpowiednio OR=0,36 (95% CI: 0,13; 0,92) i OR=0,06 (95% CI: 0,00; 0,91).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych analizowanych punktów końcowych, obejmujących: skórne zdarzenia niepożądane, biegunkę, gorączkę neutropeniczną, hipokaliemię, hipomagnezemię i neurotoksyczność – wszystkie ≥ 3 stopniu nasilenia.

Badania randomizowane - CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI

Istotnie statystycznie częściej w grupie CET+FOLFOX w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI występowały:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4 – ryzyko względne wynosiło RR=1,98 (95% CI: 1,15; 3,40), różnica ryzyk RD=0,35 (95% CI: 0,11; 0,58), a liczba osób, które należy poddać leczeniu, aby wystąpił ww. (negatywny) punkt końcowy wynosiła NNH=3 (2; 9);
- neutropenia - relatywne ryzyko wynosiło RR=3,29 (95% CI: 1,03; 10,53), różnica ryzyk RD=0,25 (95% CI: 0,05; 0,44), a liczba osób, które należy poddać leczeniu, aby wystąpił ww. (negatywny) punkt końcowy wynosiła NNH=5 (3; 21).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych analizowanych punktów końcowych, obejmujących zdarzenia takie jak: biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, zapalenie błony śluzowej, wysypka, neuropatia obwodowa, nadwrażliwość.

W przypadku szczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 nasilenia nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Badania nierandomizowane

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w badaniu Degirmencioglu 2019 zostały przedstawione w grupach pacjentów wydzielonych ze względu na schemat przyjmowanej chemioterapii (FOLFOX lub FOLFIRI, bez względu na przyjmowane leczenie celowane) i ze względu na otrzymywane leczenie celowane (cetuksymab, panitumumab lub bewacyzumab, bez uwzględnienia przyjmowanej chemioterapii). Tym samym nie było możliwe przedstawienie analizy bezpieczeństwa adekwatnej dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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.

Do działań niepożądanych cetuksymabu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa), reakcje skórne, łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zapalenie błon śluzowych (w niektórych przypadkach ciężkie).

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych - URPL, Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) odnaleziono informacje związane z bezpieczeństwem produktu leczniczego Erbitux:

- URPL: komunikat z dnia 21 listopada 2013 kierowany do fachowego personelu medycznego dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) typu dzikiego przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux (cetuksymab). W oparciu o ww. komunikat zaktualizowano informacje o produkcie Erbitux.
- EMA: informacje o najczęściej zaobserwowanych zdarzeniach niepożądanych (odnotowanych u więcej niż 1/10 pacjentów) – są to: reakcje skórne (np. wysypka), hipomagnezemia, łagodne lub umiarkowane AEs związane z wlewem (takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub trudności z oddychaniem), a także zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Skórne zdarzenia niepożądane odnotowano u więcej niż 80% pacjentów. Dodatkowo, na stronie zaznaczono, że lek Erbitux nie powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacjami genu RAS lub nieznanym statusem genu RAS.
- FDA: informacje o zdarzeniach niepożądanych - u pacjentów mogą wystąpić ciężkie lub prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane związane z wlewem, w takim przypadku wskazano na konieczność przerwania podawania leku Erbitux.

Ograniczenia

- Nie odnaleziono badań z randomizacją, które bezpośrednio porównywałyby schematy CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX w populacji docelowej, wobec czego konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (chemioterapię FOLFOX), zaś tego rodzaju porównanie cechuje się niższą wiarygodnością, co wynika z charakteru samej metody.
- W badaniu TAILOR uczestniczyli jedynie obywatele Chin, co może wpływać na możliwość odniesienia wyników do populacji polskich pacjentów. Ponadto różnice w populacji badań TAILOR oraz OPUS (głównie uwzględnienie jedynie pacjentów chińskich w badaniu TAILOR) mogły wpływać na wnioskowanie wynikające z metaanaliz obu badań, co obserwowano np. w ocenie ryzyka wystąpienia neutropenii w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Ponieważ populacja

badania TAILOR była liczniejsza niż populacja badania OPUS, wynik metaanalizy w dużej mierze był zdeterminowany wynikami badania TAILOR

- Badanie TAILOR uwzględniało w kryteriach włączenia chorych z brakiem mutacji genów KRAS/NRAS (wykluczenie mutacji w 2, 3 lub 4 kodonie), natomiast w próbach OPUS oraz PRIME przedstawiono wyniki w podgrupach obejmujących takich pacjentów, należy jednak zauważyć że wyniki dla wydzielonej subpopulacji cechują się niższą wiarygodnością niż dla ogólnej populacji badanej (zgodnej z intencją leczenia).
- Porównanie pośrednie dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono jedynie wśród chorych z brakiem mutacji genu RAS, gdyż nie odnaleziono wyników dla tego punktu końcowego w podgrupie chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF.
- W badaniu CECOG przedstawiono wyniki zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych z niezmutowanym genem KRAS (ekson 2), jednak ocenę porównawczą wykonano tylko w ramach populacji ogólnej, natomiast wyniki dla podgrupy KRASwt zostały przedstawione jedynie w sposób opisowy (wykonano porównanie KRASwt vs KRAS zmutowany, ale nie porównano analizowanych schematów leczenia w obrębie populacji KRASwt); badanie CELIM było specyficzną próbą kliniczną, której celem była ocena możliwości resekcji pierwotnie nieoperacyjnych przerzutów do wątroby – dane z tego badania dla podgrupy chorych z niezmutowanym genem KRAS były ograniczone.
- Populacja badania Degirmencioglu 2019 została opisana jako KRASwt, nie podano jednak szczegółowej definicji, z kolei w drugim badaniu, Köstek 2019, uwzględniono pacjentów z genem RAS typu dzikiego, ale nie testowano obecności mutacji w 4 eksonie genów KRAS/NRAS. Ponadto populacja w badaniu Köstek 2019 była bardzo mała.
- W badaniach brali udział również pacjenci ze stanem sprawności ECOG równym 2 (kilkanaście procent uczestników w każdym z ramion), natomiast należy podkreślić, że tacy pacjenci nie kwalifikują się do proponowanego programu lekowego.
- W badaniu Degirmencioglu 2019 odmiennie niż w innych badaniach przedstawiono wyniki dot. PFS oraz OS, co utrudnia ich odniesienie do pozostałych prób – zamiast standardowo prezentowanych median, zaprezentowano średnie czasy PFS oraz OS, przy czym PFS zostało zdefiniowane jedynie w oparciu o zdarzenia progresji, a nie standardowo o zdarzenia progresji oraz zgonu.
- Cel badania Köstek 2019 różnił się od pozostałych uwzględnionych w analizie klinicznej, gdyż głównym celem badania była ocena wpływu terapii anty-EGFR skojarzonych z chemioterapią na utratę masy mięśniowej w leczeniu pierwszej i drugiej linii pacjentów z mCRC. Badanie nie było projektowane jako próba z grupą kontrolną, a ocena wzajemnej efektywności wyróżnionych schematów została przeprowadzona niejako dodatkowo jako analiza wybranych podgrup/czynników prognostycznych OS/PFS.
- Do analizy klinicznej nie włączono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej, co uniemożliwia odniesienie wyników badań klinicznych do realnej praktyki.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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 147 024 zł (3 x 49 008 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.

W ramach oceny opłacalności stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX w porównaniu z panitumumabem z FOLFOX zastosowano analizę minimalizacji kosztów, a obliczenia przeprowadzono w 25-tygodniowym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W wariancie bez uwzględnienia RSS terapia CET+FOLFOX jest droższa od PAN+FOLFOX, a różnica w kosztach wynosi [REDACTED].

W wariancie z uwzględnieniem RSS terapia CET+FOLFOX jest tańsza od PAN+FOLFOX, a różnica w kosztach wynosi [REDACTED].

Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zmienił wniosku z analizy podstawowej. Wyniki wykazały, że w [REDACTED]

Ograniczenia

- W analizie ekonomicznej nie odniesiono się w żaden sposób do dodatkowego komparatora uwzględnionego w AKL i BIA – tj. CET+FOLFIRI.

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 2019 r., poz. 784 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.

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem, tym samym w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena, przy której różnica w kosztach wnioskowanego leku a kosztami komparatora (panitumumab) jest równa zero, wynosi:

- [redacted] dla Erbitux, 1 fiol. a 100 ml;
- [redacted] dla Erbitux, 1 fiol. a 20 ml.

Ceny maksymalne są wyższe od zaproponowanych przez wnioskodawcę cen uwzględniających RSS oraz niższe od limitów finansowania wynikających z obwieszczenia MZ.

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 w przypadku podjęcia decyzji o refundacji cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX w proponowanym programie lekowym przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Liczbę pacjentów leczonych z wykorzystaniem CET+FOLFOX oszacowano w pierwszym roku na [redacted] osób, w drugim [redacted], zaś w trzecim [redacted].

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla cetuksymabu:

- W wariantcie z RSS: oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące w pierwszym roku [redacted], w drugim [redacted], zaś w trzecim [redacted].
- W wariantcie bez RSS: wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim oraz [redacted] w trzecim roku.

Ograniczenia

- [redacted] wiąże się ono jednak z niepewnością co do faktycznego (rzeczywistego) przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej, jednakże należy zaznaczyć, iż przejmowanie udziałów od CET+FOLFIRI było testowane w ramach analizy wrażliwości.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

[redacted]

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.

Ze względu na wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach z RSS, w której wykazano oszczędności dla płatnika publicznego związane z podjęciem decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych cetuksymabu (Erbix) wnioskodawca, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez następujące instytucje:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2020 (Polska)
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2016 (Europa)
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 4.2020, NCCN 6.2020 (USA)

- American Society of Clinical Oncology - ASCO 2020 (USA)
- National Cancer Institute - NCI 2020 (USA)
- Alberta Health Services - AHS 2020 (Kanada)
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2020 (Wielka Brytania)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2016 (aktualizacja dokumentu z 2011) (Szkocja)
- Sociedad Espanola de Oncologia Medica - SEOM 2019 (Hiszpania)
- Cancer Council Australia 2018

Cetuksymab w skojarzeniu z FOLFOX-4 lub bardziej ogólnie preparaty anty-EGFR w skojarzeniu z wieloelementową chemioterapią zalecane są do stosowania we wszystkich wytycznych. Część wytycznych zaznacza, iż brak jest jednoznacznego dowodu na wyższość jednego biologicznego preparatu nad innymi.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 9 dokumentów:

- 6 rekomendacji pozytywnych:
 - National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2017 (Wielka Brytania)
 - All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2016 (Walia)
 - Haute Autorité de Santé - HAS 2015 (Francja)
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2014 (Australia)
 - Scottish Medicines Consortium - SMC 2014, SMC 2010 (Szkocja)
- 3 rekomendacje negatywne:
 - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PTAC 2018 (Nowa Zelandia)
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2013 (Australia)
 - Scottish Medicines Consortium - SMC 2009 (Szkocja)

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej (SMC 2009), zły dobór komparatora do porównań (PBAC 2013) oraz wątpliwości co do interpretacji wyników na podstawie badań retrospektywnych i eksploracyjnych (PTAC 2018).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Erbitux fioł. a 20 ml jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), natomiast Erbitux fioł. a 100 ml w 11. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1910.2019.10.PB, PLR.4600.1909.2019.10.PB), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fioł. 100 ml, kod EAN: 05909990035946; Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fioł. 20 ml, kod EAN: 05909990035922; w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”, 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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 59/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku

Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”
2. Raport nr OT.4331.17.2020. Wniosek o objęcie refundacją leków Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 12.08.2020 r.