



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**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)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy, wg klasyfikacji ICD-10: C18–C20. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego przekracza 17 tys. nowych zachorowań rocznie, przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet. Leczenie nieoperacyjnego raka jelita grubego opiera się na chemioterapii w ewentualnym skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi.

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. W ocenianym wniosku cetuksymab ma być stosowany w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10



C18-C20)”. Obecnie produkty lecznicze Erbitux są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z FOLFIRI oraz w trzeciej linii leczenia) oraz w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. Tym samym przedmiotowy wniosek poszerza panel schematów terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w I linii o kombinację z FOLFOX.

W ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w pierwszej linii leczenia refundowane są również panitumumab i bewacyzumab. Populacje włączane do I linii leczenia w ramach programu lekowego nieznacznie różnią się w zależności od substancji czynnej. Wszystkie terapie przeznaczone są dla chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania), u których nie wykrywa się przerzutów do mózgu. W każdym przypadku wymagany jest brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby przerzutowej, a w przypadku bewacyzumabu wymagane jest dodatkowo, aby chorzy byli poddani uprzednio chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną. Najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej dla cetuksymabu jest populacja dla panitumumabu – w przypadku obu substancji czynnych wymagane jest potwierdzenie braku mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz mutacji BRAF V600E.

Poddane ocenie Rady zmiany w zapisach programu lekowego zostały uwspólniane dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem cetuksymabu – niezależnie od wybranego skojarzenia (FOLFOX czy FOLFIRI).

, wobec czego populacja kwalifikowana do programu nie ulegnie rozszerzeniu

Dowody naukowe

Jako alternatywę dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wybrano terapię skojarzoną: panitumumab z chemioterapią w schemacie FOLFOX. Taki wybór jest zgodny z praktyką kliniczną i aktualnym stanem refundacji w Polsce, ponieważ schemat ten jest finansowany w ramach programu lekowego B.4.

Dodatkowo porównano ocenianą technologię ze schematem CET+FOLFIRI, który również jest zalecany w wytycznych i finansowany ze środków publicznych.

Wyniki porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wskazują na porównywalną skuteczność interwencji w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo przedstawiono wyniki dwóch badań randomizowanych (CECOG i CELIM) bezpośrednio porównujących schemat CET+FOLFOX ze schematem CET+FOLFIRI, który w analizowanej sytuacji stanowi komparator dodatkowy. W zakresie skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

Wyniki porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wskazują na istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji dotyczące: neutropenii ≥ 3 stopnia (na niekorzyść ocenianej interwencji) oraz zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia i zapalenia błony śluzowej ≥ 3 stopniu nasilenia (na korzyść ocenianej interwencji). Wyniki badań CECOG i CELIM w zakresie bezpieczeństwa wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji dot. jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia oraz neutropenii.

Należy zaznaczyć, że analizowane punkty końcowe, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa, są adekwatne dla ocenianego problemu zdrowotnego, jednak nie są wystarczające. Nie oceniano jakości życia pacjentów, która jest istotna w kontekście intensywnego leczenia przeciwnowotworowego.

Proponowany schemat leczenia jest zgodny z polskimi (PTOK) i międzynarodowymi (m.in. ESMO, NCCN) rekomendacjami i wytycznymi.

Problem ekonomiczny

W wariancie z uwzględnieniem RSS dla cetuksymabu całkowite koszty porównywanych interwencji u jednego pacjenta oszacowano na odpowiednio [redacted] (CET+FOLFOX) i 84,6 tys. zł (PAN+FOLFOX). Łącznie koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu CET+FOLFOX oszacowano na 860,64 zł, zaś w ramieniu PAN+FOLFOX na 668,30 zł.

Oszczędności dla płatnika publicznego związane z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla cetuksymabu w pierwszym roku analizowanego horyzontu czasowego wyniosą [redacted], w drugim [redacted], zaś w trzecim [redacted].

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie z uwzględnieniem RSS wskazują na oszczędności dla płatnika publicznego związane z podjęciem decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych cetuksymabu (Erbix).

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne dot. refundacji cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX w I linii terapii. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną w zakresie OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia oraz efektywność ekonomiczna zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”. Data ukończenia: 12.08.2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sp. z o. o.