



Opinia nr 175/2020

z dnia 28 grudnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Erbitux (cetuksymab), we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 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.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Erbitux, (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 63 fiołki po 20 ml we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego i chemioterapii obejmującej schematy: cetuksymab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFOX 4, triflurydyna z tipiracylem.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w wyżej wymienionym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Pod uwagę wzięto, że odnalezione publikacje włączone do analizy klinicznej wykazują krótkoterminową korzyść z zastosowania cetuksymabu w postaci braku nawrotu lub stabilizacji choroby. Interpretacja tych wyników powinna być jednak ostrożna, gdyż pochodzą one z dowodów nisko klasyfikowanych w hierarchii doniesień naukowych.

Należy mieć na uwadze, że wytyczne nie wskazują sposobu leczenia w ramach czwartej linii terapii, jednakże w ramach trzeciej linii monoterapia cetuksymabem stanowiła opcję preferowaną u pacjentów z rakiem jelita grubego wskazywaną przez ESMO. Natomiast PTOK wskazuje, że w grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną, monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym i poprawę jakości życia.



Ponadto, znaczenie ma fakt, że w przypadku ocenianej technologii lekowej, stosowanej w 4 linii leczenia, wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne i nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Erbitux, (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 63 fiołki po 20 ml we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu populacja docelowa obejmuje pacjentów leczonych chemioterapią (3 linie: cetuksymab+FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFOX 4, triflurydyna z tipiracylem) oraz leczeniem chirurgicznym (resekcja odbytnicy i esicy).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwór jelita grubego (CRC, 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).

Wnioskowane wskazanie obejmuje dokładnie raka esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18). Stadium CSIV oznacza stopień zaawansowania raka, w których dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych oraz występowania co najmniej jednego przerzutu odległego.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) wynosiła w 2010 roku 9100, z czego u mężczyzn prawie 4 800 i ponad 4 300 u kobiet. Od 1990 roku nastąpił prawie 2-krotny wzrost liczby zachorowań u obu płci. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 60% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65 roku życia). Ryzyko zachorowania raka okrężnicy wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z nowotworami złośliwymi okrężnicy wynosi w Polsce ok. 48,2% u mężczyzn i ok. 48,8% u kobiet.

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne, których zalecenia kończą się na 3 linii terapii, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej, stosowanej w 4 linii leczenia, nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Historia leczenia pacjentki wskazuje na występowanie u niej raka wykazującego ekspresję EGFR z genami RAS typu dzikiego, w związku z tym oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu leczniczego Erbitux. Zgodnie z ChPL, Erbitux może być stosowany „w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu”. W materiałach dołączonych do wniosku nie przedstawiono informacji o występowaniu u analizowanego pacjenta nietolerancji dla irynotekanu.

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w szerszym wskazaniu niż aktualnie analizowane, tj. w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono 4 opisy przypadków (Elsoueidi 2014, Grigorean 2014, Seki 2011, Shitara 2009), a także jeden list do redakcji, który stanowi opis serii przypadków (Shitara 2010).

Skuteczność

Elsoueidi 2014

67-letni pacjent z przerzutowym rakiem jelita grubego, cetuksymab zastosowany w schemacie dawkowania: 400 mg/m² jako dawka nasycająca, a następnie 250 mg/m² tygodniowo w ramach III linii leczenia (I linia: zmodyfikowany schemat FOLFOX [21cykli], II linia: 2 cykle 5- fluorouracylu [5-FU]).

W trakcie terapii rozwinęło się zapalenie jamy ustnej 2. stopnia. Na moment publikacji pacjent otrzymał 19 cykli monoterapii cetuksymabem, a choroba pozostawała w stabilizacji.

Grigorean 2014

Przypadek 55-letniej kobiety z wrzodziejącym zwężeniem esicy z przerzutami do wątroby i wodobrzuszem. W I linii leczenia pacjentka otrzymywała przez 6 miesięcy chemioterapie wg schematu XELOX, po progresji choroby zdecydowano o zastosowaniu monoterapii cetuksymabem 250 mg/m² tygodniowo, rozpoczynając od dawki nasycającej - 400 mg/m². Po 5 miesiącach od rozpoczęcia terapii stwierdzono trądzikopodobną wysypkę skórą w obrębie głowy, przedniej części klatki piersiowej i na obu przedramionach, umiarkowanie powiększoną wątrobę, miękką, nie tkliwy brzuch oraz brak klinicznych objawów nawrotu. Badania krwi mieściły się w granicach dopuszczalnych norm.

Seki 2011

Przypadek 50-letniej kobiety u której zdiagnozowano raka jelita grubego z przerzutami do wątroby i płuc. Cetuksymab został zastosowany w ramach IV linii leczenia (brak informacji o zastosowanym dawkowaniu). Przeprowadzono 32 cykle monoterapii (nie podano informacji o dawkowaniu) lecz choroba nadal postępowała. Zdecydowano o zastosowaniu przecewnikowej chemoembolizacji tętnic z zastosowaniem mikrosfer załadowanych docetaksemem.

Choroba ustabilizowała się, a pacjentka pozostawała pod obserwacją. Po 10 miesiącach od rozpoczęcia chemoembolizacji doszło do stopniowego postępowania przerzutów do wątroby i w momencie pisania publikacji rozważane było zastosowanie 4-ego cyklu chemoembolizacji.

Shitara 2009

Opis przypadku 65-letniego mężczyzny z rakiem esicy i przerzutami do wątroby. Pacjent w ramach wcześniejszych linii leczenia otrzymał chemioterapię według schematu FOLFIRI (12 cykli) oraz FOLFOX (8 cykli). Po miesiącu od zakończenia 8 cyklu chory zgłosił się do szpitala z powodu ogólnego zmęczenia i anoreksji. Badanie TK wykazało powiększenie wątroby w prawym i lewym płacie. Podjęto decyzję o rozpoczęciu terapii cetuksymabem wg schematu: 400 mg/m² jako dawkę nasycającą, a następnie 250 mg/m² tygodniowo.

Po dwóch cyklach stan sprawności i uczucie zmęczenia poprawiły się. W trakcie leczenia stwierdzono toksyczność skóry 2. stopnia. Po 4 cyklach tomografia komputerowa wykazała zmniejszenie przerzutów do wątroby. Po 10-ciu cyklach monoterapii dołączono irynotekan (brak informacji o zastosowanej dawce). Po 14 cyklach chemioterapii opartej na cetuksymabie choroba postępowała. Pacjent zmarł dwa lata od postawienia diagnozy.

Shitara 2010

W liście do redakcji dokonano retrospektywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu u siedmiu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i hiperbilirubinemią z powodu licznych przerzutów do wątroby. Wszyscy pacjenci byli leczeni cetuksymabem (jako II lub III linia leczenia) wg schematu: dawka nasycająca 400 mg/m², a następnie cotygodniowe wlewy 250 mg/m². Mediana liczby cykli cetuksymabu wynosiła 4 (zakres 2–14).

U dwóch pacjentów (28,5%) stwierdzono widoczną poprawę stężenia bilirubiny. U jednego pacjenta badanie radiologiczne potwierdziło zmniejszenie guza. U drugiego pacjenta ze zmniejszoną bilirubiną odpowiedź guza była niewielka. Mediana czasu przeżycia wyniosła 2,5 miesiąca (zakres 0,5–5,8 miesiąca). Chociaż u trzech pacjentów zaobserwowano toksyczność skórną stopnia 2., nie zaobserwowano żadnych innych nieoczekiwanych ciężkich działań toksycznych ani zgonów związanych z leczeniem.

Bezpieczeństwo

Według ChPL Erbitux do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Erbitux. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA i została ona oceniona jako pozytywna.

Ograniczenia

- Wszystkie dostępne dowody znajdują się na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością.
- W żadnej publikacji dawkowanie cetuksymabu nie odpowiadało dawkowaniu podanym w zleceniu MZ (900 mg w pojedynczym podaniu co 14 dni). W czterech publikacjach (Elsoueidi 2014, Grigorean 2014, Shitara 2009 i Shitara 2010) zastosowano dawkowanie: 400 mg/m²- dawka nasycająca, a następnie 250 mg/m² tygodniowo, natomiast w publikacji Seki 2011 nie podano informacji o sposobie dawkowania. Dawkowanie może mieć kluczowy wpływ na efekty prowadzonej terapii.
- W przytoczonych publikacjach nie podano informacji o stopniu zaawansowania choroby. We wniosku załączonym do zlecenia MZ określono IV stopień zaawansowania nowotworu.
- W analizowanych opisach przypadków pacjenci, przed zastosowaniem cetuksymabu w monoterapii, byli leczeni różnymi schematami leczenia, co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak technologii alternatywnej koszty przedstawiono wyłącznie dla interwencji ocenianej.

Koszt 3-miesięcznej terapii (dawkowanie: 900 mg w pojedynczym podaniu co 14 dni) zgodnie z wnioskiem załączonym do zlecenia MZ wynosi ██████████ PLN (brutto). Ten sam koszt oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 50 652,63 PLN (brutto).

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem esicy CSIV ze zmianami wtórnymi w wątrobie, u których terapia cetuksymabem stanowiłaby IV linię leczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 dokumenty opisujące wytyczne leczenia MDS wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2020
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2016

Wytyczne europejskie (ESMO 2016) wskazują jedynie na opcje terapeutyczne w ramach III linii leczenia. Natomiast w polskich wytycznych (PTOK 2020) na podstawie badania III fazy EPIC wskazano, że w grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną, monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (różnica w medianach 4,7 miesiąca) i poprawę jakości życia. Należy jednak wskazać, że populacja badana w próbie EPIC nie odpowiada populacji wskazanej w zleceniu MZ.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3619.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Erbitux, (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 63 fiołki po 20 ml we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 352/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuximab) we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18), oraz raportu nr OT.422.160.2020 pt. Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.