



Rekomendacja nr 160/2014

z dnia 30 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml,
Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml,
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 fiolka a 20 ml,
- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml,

w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność cetuksymabu

Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również stanowiska polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie preparatu cetuksymabu

z rodziny RAS (typ dziki KRAS oraz NRAS ekson 2, 3, 4).

Prezes przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości dotyczącej

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:



- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN: 5909990035922,
- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, kod EAN: 5909990035946;

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości [redacted] dla postaci [redacted] oraz [redacted] dla postaci [redacted].
Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted]

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (ICD-10: C18-C20: C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego; C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego; C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. W Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni – 12,4%; kobiety – 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W 2010 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły: 17,6/100 000/rok dla kobiet oraz 29,6/100 000/rok dla mężczyzn.

Do czynników ryzyka raka jelita grubego zalicza się czynniki: epidemiologiczne (wiek, masę ciała, aktywność fizyczną, rasę białą), jelitowe (uwarunkowania genetyczne), dietetyczne (nieprawidłowe odżywianie, alkohol), mieszane (obecność ureterosigmoidostomii).

W jego ocenie stosuje się 3 systemy klasyfikacji: klasyfikacja Dukesa (najstarsza i najmniej precyzyjna); zmodyfikowany system Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*) oraz klasyfikację Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) opartą na systemie Tumor-Node-Metastasis (TNM), będącą obecnie standardem klasyfikacji.

Leczenie nieresekcyjnego raka jelita grubego z przerzutami opiera się na chemioterapii (CTH) z zastosowaniem 5-fluorouracylu z kwasem folinowym. Podaje się również kapecytabinę oraz CTH w schemacie FOLFIRI (irynotekan, fluorouracyl i leukoworyna) i FOLFOX (oksaliplatyna, fluorouracyl i leukoworyna). Stosuje się również terapię ukierunkowaną molekularnie: bewacyzumab (BEV, antagonistą VEGF) oraz cetuksymab (CET) i panitumumab (antagoniści EGFR – przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest potwierdzenie statusu genu RAS typu dzikiego (KRAS i NRAS) – w przypadku mutacji tego genu terapia jest nieskuteczna), a także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (inhibitor wielokinazowy). Bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOX-4 stosuje się w II linii leczenia, zaś monoterapię cetuksymabem lub panitumumabem w III/IV linii leczenia.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 45% (w Polsce ok. 35%).

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna produktu leczniczego Erbitux to cetuksymab, który jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym klasy 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.

Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5 do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR

(cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. *Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, w leczeniu [REDACTED] [REDACTED] obok standardowych schematów chemioterapii, wśród których preferowane są FOLFOX, FOLFIRI i CAPOX (inaczej XELOX, kapecytabina i oksaliplatyna), zaleca się stosowanie terapii celowanych molekularnie z zastosowaniem panitumumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu, przy czym dwa pierwsze powinny być stosowane wyłącznie u pacjentów bez mutacji w genach z rodziny RAS. W większości przypadków leczenie celowane molekularnie rekomendowane jest w skojarzeniu ze standardowymi schematami chemioterapii. W wielu wytycznych rekomenduje się również podawanie kapecytabiny w monoterapii, szczególnie w przypadku stwierdzonej nietolerancji irynotekanu czy oksaliplatyny oraz u pacjentów w gorszym stanie ogólnym.

[REDACTED] jako komparator dla cetuksymabu [REDACTED]

[REDACTED] Powyższy wybór komparatora w świetle odnalezionych wytyczny praktyki klinicznej oraz treści, otrzymanych opinii ekspertów klinicznych, został uznany za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Erbitux, przedstawionej przez wnioskodawcę, włączono:

[REDACTED]

Z uwagi na fakt, że zakres analizy był szerszy w stosunku do wnioskowanego wskazania, poniżej zaprezentowano jedynie wyniki

, przy czym schemat nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji w przedłożonych analizach farmakoekonomicznych.

Porównanie

Wyniki badania dowodzą

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Według danych pochodzących z Charakterystyki Produktu Leczniczego, głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne (takie jak: wysypki trądzikopodobne, świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie, zanokcica), 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.

Ponadto *Prescira* wskazuje, że stosowanie [redacted] wiązało się z występowaniem: wysypki trądzikopodobnej (w postaci krostek lub grudek, zlokalizowanych głównie na twarzy, głowie, klatce piersiowej i plecach) i uszkodzeń rogówki, jak również opóźnionym gojeniu się ran (co ma związek z mechanizmem działania ocenianego leku). Często obserwowano również: biegunki, infekcje skórne oraz zaburzenia elektrolitowe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest [redacted]

[redacted], w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej. W analizie podstawowej zastosowano dyskontowanie na poziomie [redacted]. Uwzględniono [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDAKTED]

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

[REDAKTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka


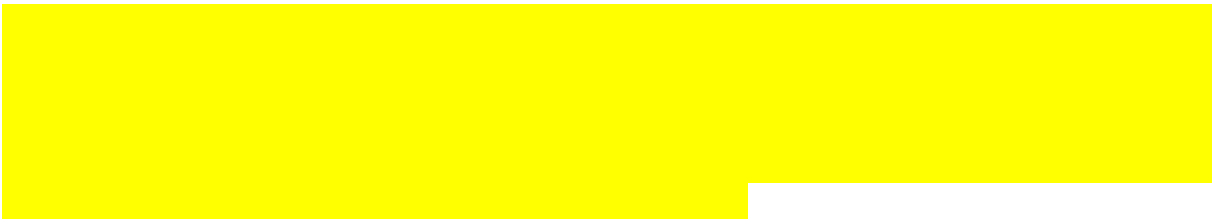


Uwagi do zapisów programu lekowego




Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanych produktów leczniczych w ramach programu lekowego.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych, dotyczących stosowania wnioskowanej technologii , wydanych przez: National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014), Belgian Health Care Knowledge Center (KCE 2014), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013), European Society for Medical Oncology (ESMO 2012), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2011), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009).

Zaleca się w nich podawanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (w przypadku jednej rekomendacji – KCE 2014, nie doprecyzowano w jakim skojarzeniu należy podawać cetuksymab) jako [redacted]. Wytyczne NCCN 2014 zalecają stosowanie cetuksymabu [redacted]

[redacted] Podobnie wytyczne ESMO 2012 rekomendują [redacted]

[redacted] Zgodnie z rekomendacją ESMO 2012, terapia może być stosowana również u chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych oraz z licznymi przerzutami o różnej lokalizacji, jak również z szybką progresją choroby i/lub prawdopodobieństwem gwałtownego pogorszenia stanu oraz równoczesną możliwością zastosowania intensywnej chemioterapii. Dodatkowo w polskich rekomendacjach klinicznych, opracowanych przez PTOK w 2013 roku, rekomenduje się stosowanie wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu i doprecyzowuje się, że wskazane jest łączenie terapii CET z wariantami chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX-4.

Ponadto odnaleziono również 4 rekomendacje refundacyjne (2 pozytywne- Scottish Medicines Consortium (SMC 2010), Haute Autorité de Santé (HAS 2009) i 2 negatywne- Committee to Evaluate Drugs działający przy Ministerstwie Zdrowia Ontario (CED 2011) i SMC 2009) odnoszące się do stosowania cetuksymabu [redacted]

[redacted] Trzy z nich dotyczyły leczenia pacjentów z ekspresją EGFR, dziką wersją genu KRAS w skojarzeniu z chemioterapią (SMC 2009, SMC 2010, HAS 2009), zaś w czwartej (CED 2011) nie przedstawiono konkretnych kryteriów, koniecznych do spełnienia przez pacjentów przed rozpoczęciem terapii cetuksymabem. Pozytywne rekomendacje SMC 2010 oraz HAS 2009, zalecają podawanie CET u chorych, odpowiednio: wcześniej nieleczonych na mCRC, z przerzutami do wątroby, niekwalifikującymi się do usunięcia operacyjnego, ale będącymi potencjalnie resekcyjnymi w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie [redacted]

[redacted]

[redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16752-91/KK/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktów leczniczych: Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka

a 20 ml, kod EAN: 5909990035922, Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka a 100 ml, kod EAN: 5909990035946, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 196/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) (kod EAN: 5909990035922) we wskazaniu: program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 197/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) (kod EAN: 5909990035946) we wskazaniu: program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) (kod EAN: 5909990035922) we wskazaniu: program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 197/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) (kod EAN: 5909990035946) we wskazaniu: program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
3. Raport nr AOTM-OT-4351-11/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Analiza weryfikacyjna.