



Opinia nr 107/2020

z dnia 9 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

W wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono publikację przeglądową Bahl 2020, opisującą znaczenie pierwotnej lokalizacji zmian nowotworowych w jelicie grubym (lewostronna lub prawostronna) dla doboru leczenia oraz spodziewanej odpowiedzi organizmu na ukierunkowane terapie biologiczne. Embriologicznie jelito grube rozwija się z dwóch, różnych struktur zarodkowych (jelito środkowe i ogonowe), ma to swoje przełożenie w późniejszej odmiennej ekspresji genów w tych obszarach, różnicy w szlakach sygnałowych oraz profilu biologicznym komórek. Guzy kolorektalne zlokalizowane po lewej stronie (esica, odbytnica, odbyt) związane są między innymi z nadregulacją EGFR, z kolei te zlokalizowane po prawej stronie związane są z RAS i BRAF.

Autorzy publikacji Bahl 2020 przedstawili dyskusję opartą na badaniach klinicznych II/III fazy, w której podkreślano skuteczność terapii anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab) w leczeniu lewostronnego przerzutowego raka jelita grubego z RAS typu „dzikiego”, a jednocześnie brak



korzyści z zastosowania ww. terapii w przypadku guzów zlokalizowanych po prawej stronie jelita grubego.

Typowym histologicznie rodzajem nowotworów rozwijających się w obrębie ograniczonym ściśle do odbytu są raki płaskonabłonkowe, w leczeniu których wykorzystuje się inne substancje czynne. Rak gruczołowy odbytu jest bardzo rzadką jednostką chorobową, w związku z czym brakuje specyficznych wytycznych postępowania u pacjentów z takim rozpoznaniem. Bazując na dyskusji eksperckiej zamieszczonej w amerykańskich wytycznych klinicznych dotyczących raka odbytu w praktyce klinicznej zaleca się leczenie raka gruczołowego odbytu jak raka gruczołowego odbytnicy. Mając to na względzie należy wskazać iż panitumumab jest aktualnie finansowany w nieresekcyjnym raku jelita grubego st IV bez obecności mutacji BRAF V600E, NRAS i KRAS.

Amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2020 roku wskazują na możliwość leczenia gruczołowego raka odbytnicy panitumumabem, cetuksymabem oraz bewacyzumabem w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii (m.in. FOLFOX). Panitumumab oraz cetuksymab zalecane są wyłącznie w przypadku występowania genów RAS typu „dzikiego”.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/5 ml oraz fiolka á 400 mg/20 ml we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

We wniosku dołączonym do zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- rak odbytu w stadium rozsiewu – liczne zmiany w wątrobie, brak mutacji w kodonie KRAS, NRAS, BRAF, dotychczasowe leczenie obejmowało:
 - radioterapia,
 - chemioterapia (5Fu + Le – L (nordycki)),
 - schemat FOLFOX4 (kwas folinowy, fluorouracyl, oksaliplatyna)
 - przebyte zabiegi chirurgiczne:
 - lewostronna, boczna bisegmentektomia (resekcja II i III segmentu wątroby) z guzem.
- histopatologia wykazała przerzut raka gruczołowego, częściowo śluzowego (G3) w wątrobie, co oznacza raka kanału odbytu typu gruczołowego (gruczolakorak);
- obciążenia internistyczne: stan po NSTEMI, angioplastyka tętnicy zstępującej, nadciśnienie, cukrzyca typu 2.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak kanału odbytu jest wyróżnionym pod względem anatomicznym, jednym z dwóch rodzajów nowotworu odbytu (brzeg i kanał), rozwijającym się w części dystalnej przewodu pokarmowego, pomiędzy ujściem odbytu a wyczuwalną w badaniu palpacyjnym górną krawędzią zwieracza zewnętrznego odbytu. Pod względem histologicznym w odbycie najczęściej rozwijają się raki typu

płaskonabłonkowego (naskórkowego), stanowiące od 80 do 95% przypadków, wśród innych typów wyróżnia się gruczolakoraki, chłoniaki, mięsaki i czerniaka.

Na świecie szacuje się, że przypadków raka odbytu jest mniej niż 1% raków ogółem, zapadalność jest na porównywalnym poziomie zarówno w krajach rozwijających się jak i rozwiniętych, ponad 90% przypadków związanych jest z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

W 2010 roku w Polsce odnotowano 232 zachorowania. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, a wiek zachorowania to zwykle 60–65 lat. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% wszystkich nowotworów odbytu.

Zazwyczaj w czasie pierwszych 3 lat po leczeniu pojawia się nawrót miejscowy lub w regionalnych węzłach chłonnych. Skuteczność chemioterapii u chorych na raka kanału odbytu wynosi około 75%. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczym są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i duży stopień zaawansowania guza pierwotnego.

Przerzuty odległe zdarzają się rzadko i występują u około 10–15% chorych. Ich pojawienie się stanowi wskazanie do paliatywnej chemioterapii ogólnoustrojowej, zazwyczaj z zastosowaniem fluorouracylu i cisplatyny. Mediana przeżycia pacjentów z potwierdzeniem przerzutu odległego wynosi od 8 do 34 miesięcy.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość leczenia gruczołowego raka odbytnicy panitumumabem, cetuksymabem oraz bewacyzumabem w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii (m.in. FOLFOX). Panitumumab oraz cetuksymab zalecane są wyłącznie w przypadku występowania genów RAS typu „dzikiego” (zgodne z wnioskowaną populacją). Z kolei wskazanie rejestracyjne bewacyzumabu nie precyzuje możliwości zastosowania leku w przypadku obecności lub braku mutacji genów RAS, w związku z czym wykluczono tę substancję z grupy potencjalnych komparatorów.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z ludzkim EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1, obejmującej EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek prawidłowej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i ulega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vectibix jest on wskazany do stosowania w raku jelita grubego z przerzutami (mCRC – ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki):

- w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI.
- w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu).
- w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.

Oceniane wskazanie nie zawiera się w zarejestrowanych.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności panitumumabu w leczeniu gruczołowego raka odbytu.

W wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono publikację przeglądową Bahl 2020, opisującą znaczenie pierwotnej lokalizacji zmian nowotworowych w jelicie grubym (lewostronna lub prawostronna) dla doboru leczenia oraz spodziewanej odpowiedzi organizmu na ukierunkowane terapie biologiczne. Embriologicznie jelito grube rozwija się z dwóch, różnych struktur zarodkowych (jelito środkowe i ogonowe), ma to swoje przełożenie w późniejszej odmiennej ekspresji genów w tych obszarach, różnicy w szlakach sygnałowych oraz profilu biologicznym komórek. Guzy kolorektalne zlokalizowane po lewej stronie (esica, odbytnica, odbył) związane są między innymi z nadregulacją EGFR, z kolei te zlokalizowane po prawej stronie związane są z RAS i BRAF.

Autorzy publikacji Bahl 2020 przedstawili dyskusję opartą na badaniach klinicznych II/III fazy, w której podkreślano skuteczność terapii anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab) w leczeniu lewostronnego przerzutowego raka jelita grubego z RAS typu „dzikiego”, a jednocześnie brak korzyści z zastosowania ww. terapii w przypadku guzów zlokalizowanych po prawej stronie. Przytoczone przez autorów publikacji panele eksperckie (NCCN 2.2020 oraz ESMO 2016) również podkreślają fakt, że strona jelita z pierwotnie usytuowanym guzem ma znaczenie przy doborze terapii pierwszego rzutu, jednocześnie nie ma dowodów i konsensusu, żeby stosować rozróżnienie w drugiej i kolejnej linii leczenia. Publikacja Bahl 2020 nie stanowi dowodu naukowego na zastosowanie panitumumabu w leczeniu raka odbytu typu gruczolowego, aczkolwiek autorzy wskazali na to, że odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie może być uzależniona od pierwotnej lokalizacji zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego, jednak wymaga to przeprowadzenia dalszych, prospektywnych badań.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania panitumumabu jako terapii skojarzonej z fluorouracylem i oksaliplatyną w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem odbytu typu gruczolowego.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Vectibix należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zanokcica, zapalenie spojówek), zaburzenia krwi i układu chłonnego (niedokrwistość), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszony apetyt, hipokaliemia, hipomagnezemia), zaburzenia psychiczne (bezsennaść), zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia (duszność, kaszel), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból w jamie brzusznej, zapalenie jamy ustnej), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, świąd, rumień, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból pleców), zaburzenia ogólne (uczucie zmęczenia, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy), zmniejszenie masy ciała.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Vectibix. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Efektywność technologii alternatywnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności cetuksymabu w leczeniu gruczolowego raka odbytu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

W przypadku leczenia cetuksymabem możliwym do zastosowania jest schemat dawkowania w trybie 7-dniowym, w którym zarówno cetuksymab, jak i chemioterapia skojarzona podawana jest pacjentowi raz na tydzień, z tym że w pierwszym tygodniu podawana jest wyższa dawka. Przyjęto do wyliczeń, że

3-miesięczna terapia obejmuje 13 tygodni (1 miesiąc = 4,33 tygodnia). Dawkowanie cetuksymabu zgodnie z ChPL podane jest w przeliczeniu na powierzchnię ciała, w związku z czym do obliczeń przyjęto przeciętną powierzchnię ciała wynoszącą 1,86 m² na podstawie publikacji Gonč 2015 dotyczącej przekrojowego badania populacji czeskich pacjentów przyjmujących chemioterapię, w której wyznaczono przeciętną masę oraz powierzchnię ciała. Schemat leczenia technologią alternatywną: pierwsze podanie: 400 mg/m² (744 mg), kolejne 12 podań: 250 mg/m² (12 x 465 mg), łącznie zostanie wykorzystane 6 324 mg cetuksymabu, przy szacunkach uwzględniono cenę w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej (wykorzystano ceny leku pochodzące z obwieszczenia MZ). Zgodnie z powyższym koszt 3-miesięcznej terapii cetuksymabem wynosi: 50 845,34 zł.

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

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi opublikowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, w roku 2010 odnotowano 232 przypadki raka odbytu. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% nowotworów, stąd liczebność tej populacji można oszacować na 24 osoby. Przerzuty odległe zdarzają się w ok. 10-15% przypadków. W oparciu o takie dane, przyjmując wariant maksymalny, szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 4 osób.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 4 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (190 512,00 zł brutto przy założeniu cen z Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 nie odniesiono się do leczenia biologicznego, co może wynikać z faktu, iż w chwili ich opublikowania terapie z zastosowaniem takich leków nie były jeszcze w Polsce dostępne. Z kolei wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 odnoszą się wyłącznie do leczenia raka kanału odbytu typu płaskonabłonkowego, aczkolwiek zaznaczono, że leczenie raka gruczołowego jest odmienne. Jedynie amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2020 roku wskazują na możliwość leczenia gruczołowego raka odbytnicy panitumumabem, cetuksymabem oraz bewacyzumabem w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii (m.in. FOLFOX). Panitumumab oraz cetuksymab zalecane są wyłącznie w przypadku występowania genów RAS typu „dzikiego”.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1940.2020.2.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1) oraz raportu nr OT.422.92.2020 pt. Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/