



**Stanowisko nr 66/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r.
w sprawie finansowania cetuximabu (Erbix[®]) w skojarzeniu
z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków
ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego
u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii
opartej na cisplatinie.**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie z środków publicznych cetuximabu (Erbix[®]) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego, u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatinie, w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Na podstawie dostępnych analiz opartych na wynikach jednego randomizowanego badania można stwierdzić, że efektywność kliniczna cetuximabu stosowanego równocześnie z radioterapią jest największa u pacjentów z rakiem ustnej części gardła, ale nie różni się istotnie od efektywności cisplatin. Ze względu na silne objawy toksyczne część tych pacjentów nie może otrzymywać radiochemioterapii z cisplatiną i w tej podgrupie celowe jest zastosowanie radiochemioterapii z cetuximabem.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6677-1-BD/08) z dnia 6 maja 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie cetuximabu (Erbix[®]) w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Problem zdrowotny

Nowotwory regionu głowy i szyi są w większości rakiem płaskonabłonkowym (SCCHN – 80-90% chorych) zlokalizowanym w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). Nowotwory te, zależnie od miejscowienia, różnią się naturalnym przebiegiem klinicznym i rokowaniem, jednak łączą je podobne problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym 7,3% u mężczyzn i 1% u kobiet. W 2003 roku w naszym kraju stwierdzono 5649 nowych zachorowań i 3541 zgonów z powodu nowotworów głowy i szyi. [1] Raki narządów głowy i szyi najczęściej występują u osób po 45. r.ż. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, z występowaniem dwóch szczytów zachorowalności: pomiędzy 15 i 35 r.ż. oraz

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



powyżej 50 r.ż. Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym. Inne czynniki rakotwórcze o udowodnionym znaczeniu to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych. W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy. [2]

Obecna standardowa terapia

Wybór metody leczenia jest ściśle uzależniony od lokalizacji, rozpoznania histopatologicznego, stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorego oraz oczekiwań i preferencji pacjenta. Standardowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia oraz radioterapia (RTH). U większości pacjentów, u których leczenie rozpoczyna się od resekcji nowotworu wskazane jest uzupełniające leczenie napromienianiem. Napromienianie zarówno jako leczenie pierwotne, jak i uzupełniające jest obecnie łączone z jednoczesną chemioterapią (radiochemioterapia – RCTH).

RCTH ciągu ostatnich lat stała się postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworu, w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Jest to również rekomendowana metoda leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. [2] RCTH opiera się przede wszystkim na podawaniu cisplatyny i może być stosowana u chorych bez przeciwwskazań do stosowania tego leku. [3,4]

Proponowana terapia

Cetuximab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5-10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy, nie wiąże się natomiast z innymi receptorami należącymi do rodziny HER. Ponadto cetuximab hamuje proliferację i wzbudza apoptozę ludzkich komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. Hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczyniania i przerzutów nowotworu.

Cetuximab jest podawany dożylnie przez filtr umieszczony w zestawie dostępu dożylnego za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej. W przypadku dawki początkowej zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut. [5]

Skuteczność proponowanej terapii

Analizę efektywności klinicznej wnioskodawcy oparto na jedynym dostępnym randomizowanym badaniu kontrolowanym III fazy [6] oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo radioterapii z dodaniem i bez cetuximabu (ERT i RT) w leczeniu zaawansowanego SCCHN, w którym mediana czasu obserwacji wyniosła 54 miesiące.

Mediana ogólnego przeżycia była w grupie ERT prawie o 20 miesięcy większa niż w RT: 49,0 vs 29,3 (HR=0,74; 95% CI 0,57-0,97; p=0,03). Mediana czasu przeżycia bez progresji dla ERT i RT wyniosła odpowiednio 17,1 mies. vs 12,4 mies. (p=0,006; HR=0,70; 95% CI 0,54-0,90). U pacjentów leczonych ERT odnotowano również częstszą odpowiedź na leczenie: u 74% pacjentów leczonych ERT i u 64% leczonych RT; OR=0,57; 95%CI 0,36-0,90; p=0,02.

Biorąc pod uwagę pierwszorzędkowy punkt końcowy badania, ERT okazała się bardziej efektywna aniżeli RT. Po 3 latach 47% pacjentów leczonych ERT i 34% leczonych RT miało zachowaną kontrolę loko-regionalną (p<0,01). Mediana czasu kontroli loko-regionalnej była większa dla grupy leczonej ERT o 9,5 miesiąca (24,4 vs 14,9; p=0,005). Po 3 latach obserwacji odsetek przeżyć wyniósł 55% w grupie ERT i 45% w grupie RT (p=0,04). Obserwowana przewaga cetuximabu zanikała w 2 roku obserwacji.

Różnice mogące świadczyć o korzystnym wpływie cetuximabu w zakresie występowania przerzutów odległych oraz nowych nowotworów pierwotnych były niewielkie i nieistotne statystycznie.

Dołączenie cetuximabu do radioterapii nie pogorszyło liczby ani wielkości podanych dawek promieniowania, nie opóźniło kursów radioterapii.

Zarówno w stanowisku eksperta [3], jak i uzasadnieniu rekomendacji australijskiej [7] zwrócono uwagę, że duże efekty kliniczne uzyskano w podgrupie chorych z rakiem ustnej części gardła, którzy w badaniu stanowili odsetek większy niż w populacji ogólnej. Odsetek pacjentów w badaniu i populacji polskiej, wydłużenie czasu kontroli loko-regionalnej oraz mediany całkowitego przeżycia wyniosły odpowiednio:

- rak części ustnej gardła: 59,6% vs 8,1%; 49,0 vs 23,0 oraz >66,0 vs 30,3;
- rak krtani: 25,5% vs 83,1%; 12,9 vs 11,9 oraz 32,8 vs 31,6;
- rak dolnej części gardła: 14,9% vs 8,8%; 12,5 vs 10,3 oraz 13,7 vs 13,5;

Bezpieczeństwo terapii

U chorych w grupie ERT znacząco częściej niż w grupie RT występowały takie działania niepożądane, jak wysypka skórna o charakterze trądziku i działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku. W obu grupach odnotowano poważne działania niepożądane charakterystyczne dla radioterapii występujące z tą samą częstością (20%). Nie odnotowano żadnego zgonu, który można by powiązać z cetuximabem. [6]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analizę kosztów efektywności wnioskodawca przeprowadził z perspektywy płatnika publicznego, za pomocą modelu opartego na badaniu Bonner2006 [7], dla dożywotniego horyzontu czasowego chorych, którzy nie tolerują chemioterapii opartej na cisplatynie. Różnica kosztów na niekorzyść ERT (ok. ■ tys. zł) była generowana przede wszystkim przez koszty preparatu Erbitux®, pozostałe koszty były porównywalne.

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej wyniósł dla:

- uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) – ok. 40 tys. zł,
- uzyskanego roku życia (LYG) – ok. 46 tys. zł,
- uzyskanego roku życia bez progresji choroby (PFLYG) – ok. 33 tys. zł.

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego populację chorych kwalifikujących się do terapii Erbituxem® oszacowano na ok. 1000 osób, zgodnie z kryteriami włączenia do jedyne go dostępnego badania klinicznego. Finansowanie ze środków publicznych Erbituxu® w połączeniu z radioterapią u chorych na lokalnie zaawansowanego SCCHN według analiz wnioskodawcy spowodowałoby dodatkowy roczny koszt terapii w scenariuszu realistycznym, zakładającym 50% odsetek chorych, którym podaje się Cetuximab, kwalifikujących się do radioterapii, ok. 17,6 mln zł, a w scenariuszu optymistycznym zakładającym 100% odsetek chorych, którym podaje się Cetuximab, kwalifikujących się do radioterapii, ok. 35 mln zł.

Nawiązując do stanowiska eksperta [3], zwracającego uwagę na duże efekty kliniczne uzyskane w podgrupie chorych z rakiem ustnej części gardła można przyjąć, że dla tej populacji chorych wynoszącej ok. 80-100 osób rocznie, wskaźniki farmakoekonomiczne byłyby lepsze niż w analizie podstawowej.

Piśmiennictwo:

1. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://85.128.14.124/krn/index.asp>.
2. Jassem J, Kawecki A (red). Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. W: Krzakowski M i wsp. (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007;3 (supl C):1-32. Via Medica, Warszawa 2007.
3. Stanowisko eksperckie - prof. Bogdan Gliński.

4. Stanowisko eksperckie - dr n. med. Beata Jagielska.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux®
6. Bonner JA et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
7. Public Summary Dokument. Cetuximab, Erbitux®, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2007 (wg stanu na 5.11.08) <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psdcetuximab-mar07>.