



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny
urzędowej leku Erbitux (cetuksymab)**

we wskazaniu:

**Leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym
w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią
w miejscowo zaawansowanej chorobie.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-4/2013

Data ukończenia: czerwiec 2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted name]	NIE	-	-
[Redacted name]	TAK (06.05.2013)	NIE	TAK

Wykaz skrótów

<p>ADCC – cytotoksyczność zależna od przeciwciał za pośrednictwem komórki</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AJCC – American Joint Committee on Cancer</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CT – tomografia komputerowa</p> <p>EGFR – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu</p> <p>EMA – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)</p> <p>EQ-5D – kwestionariusz EuroQOL</p> <p>ERT – cetuximab plus radioterapia</p> <p>FDA – Food and Drug Administration</p> <p>FGF – czynnik wzrostu fibroblastów</p> <p>Gy – Grey</p> <p>HR – hazard względny</p> <p>ICD – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych</p> <p>ITT – Intention-to-treat (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem)</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MRI – rezonans magnetyczny</p> <p>NCI-CTC – Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute</p> <p>NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>NNH – Number-needed-to-harm</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>OR – odds ratio</p> <p>OS – przeżycie ogólne</p> <p>PFS – przeżycie bez progresji choroby</p> <p>QoL – jakość życia</p> <p>RCT – Randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>RT – radioterapia</p> <p>SCCHN – rak płaskonabłonkowy głowy i szyi</p> <p>SD – Odchylenie standardowe</p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28</p>

ustawy o refundacji

USG – badanie ultrasonograficzne

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VEGF – śródbłonkowy czynnik wzrostu

WMD – Średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	22
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	38
4. Ocena analizy ekonomicznej	42
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	42
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	42
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	46
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	47
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	47
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	48
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	49
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	49
5. Ocena analizy wpływu na budżet	49
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	52
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	52
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	55
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	55
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	56
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	56
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	56
9.1. Rekomendacje kliniczne	56
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	57
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	58
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	59
11. Kluczowe informacje i wnioski	61
12. Źródła.....	65
13. Załączniki	67

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 9.04.2013, MZ-PLA-460-16752-28/KK/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: 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

Wnioskowane wskazanie: Leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Merck Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie
178; 02-486 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck KGaA
64271 Darmstadt, Niemcy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 9.04.2013 r., znak MZ-PLA_460-16752-28/KK/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990035922 oraz Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, kod EAN 5909990035946 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą program lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- Cetuximab (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w terapii lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN). Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED].
- [REDACTED] Analiza kosztów efektywności zastosowania Erbitux® w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka głowy i szyi (SCCHN). Analiza ekonomiczna. [REDACTED].
- Analiza kosztów zastosowania cetuximabu (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w terapii lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN). Analiza wpływu na budżet NFZ. [REDACTED].

Do wniosku dołączono również m.in.:

- Projekt opisu programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 17.04.2013 r., znak AOTM-OT-4351-4(2)/TI/2013, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 22.04.2013 r., znak: MZ-PLR-460-277/MP/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 17.04.2013 r., znak AOTM-OT-4351-4(2)/TI/2013.

Pismem otrzymanym dnia 08.05.2013 r., znak MZ-PLR-460-18234-1/MP/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji, uzupełnione analizy HTA.

W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- [REDACTED] Cetuksymab (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w terapii lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN). Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED].
- [REDACTED]. Analiza kosztów efektywności zastosowania Erbitux® w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie Zaawansowanego raka szyi i głowy (SCCHN). Analiza ekonomiczna. [REDACTED].
- [REDACTED] Zastosowania cetuksymabu (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka szyi i głowy (SCCHN). Analiza wpływu na budżet. [REDACTED].
- [REDACTED] Zastosowania cetuksymabu (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka szyi i głowy (SCCHN). Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED].

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczącej wnioskowanej technologii

Leczenie pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi było już przedmiotem prac AOTM.

Tabela 1 Stanowiska/Uchwały Rady Konsultacyjnej/ Rekomendacje Prezesa AOTM

Stanowisko/Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść z uzasadnieniem
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/2011 z dnia 27 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia modyfikacji w zakresie przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.</p> <p>Uzasadnienie W opinii Rady Konsultacyjnej w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (SCCHN) cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory samodzielnie stosowaną radioterapią, pod względem wydłużenia przeżycia bez progresji oraz lepszego stanu loko-regionalnego. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż stosowanie cetuksymabu wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia (według Common Toxicity Criteria), jak: wysypka skórna, reakcje związane z wstrzyknięciem.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 46/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. W sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem”, jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia w programie zdrowotnym modyfikacji w zakresie przeciwwskazań do stosowania pochodnych cisplatyny.</p> <p>Uzasadnienie Prezes Agencji, zgodnie ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p>Równocześnie Prezes wskazuje na potrzebę istotnego obniżenia ceny produktu oraz złagodzenia kryteriów ograniczających dostępność do programu dla pacjentów nieposiadających przeciwwskazań do jednoczesnej chemio radioterapii z udziałem pochodnych platyny. Jednym z warunków włączenia pacjenta do programu leczenia z wykorzystaniem cetuksymabu jest bowiem stwierdzenie medycznych przeciwwskazań do terapii pochodnymi platyny, tymczasem cetuksymab jest zarejestrowany do stosowania m.in. właśnie w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na platynie. Oszacowane koszty dla płatnika publicznego terapii łączonej cetuksymabu z radioterapią w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny, ograniczonej do około 88-210 osób rocznie, wydają się zbyt duże z uwagi na umiarkowane korzyści terapeutyczne, udokumentowane tylko jednym badaniem.</p>

<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej 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 radiochemio terapii opartej na cisplatinie.</p>	<p>Rada Konsultacyjna 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.</p> <p>Uzasadnienie 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.</p>
<p>Uchwała 05/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM Data rozpatrywania: 6 września 2007 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia raków płaskonabłonkowych głowy i szyi preparatem cetuximab (Erbix) w skojarzeniu z radioterapią.</p>	<p>Po rozpatrzeniu wniosku i analizy wykonanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia raków płaskonabłonkowych głowy i szyi cetuximabem (Erbixem) w połączeniu z radioterapią.</p> <p>Uzasadnienie Rada rozpatrywała pierwotny wniosek. Nie uwzględniła materiałów nadesłanych przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia, gdyż materiały te nadeszły znacznie po terminie określonym przez Ministra. Po przeanalizowaniu wniosku Rada uznała, iż nie przedstawiono wystarczających dowodów, aby cetuximab w połączeniu z radioterapią stanowił istotnie skuteczniejszą i bezpieczniejszą technologię leczenia w porównaniu ze standardową radiochemioterapią. Jest natomiast technologią zdecydowanie droższą. Przy wysokich kosztach preparatu Rada za wstępny warunek niezbędny dla pozytywnej rekomendacji uznaje wykazanie wyższości w zakresie efektywności klinicznej wobec najlepszej, dostępnej kombinacji radioterapii i chemioterapii.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Radioterapia jest podstawową i jednocześnie alternatywną dla cetuksymabu metodą leczenia miejscowo zaawansowanych postaci nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi. Mono-radioterapia w omawianym wskazaniu nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTM.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C00-C14 i C30-C32 – nowotwory złośliwe głowy i szyi.

- C01 Nowotwór złośliwy nasady języka
- C05.0 Podniebienie twarde

C05.1 Podniebienie miękkie

C05.2 Języczek

C05.8 Zmiana przekraczająca granice podniebienia miękkiego

C05.9 Podniebienie, nieokreślone

- C09.0 Dół migdałkowy

C09.1 Łuki podniebienne (podniebienno-językowy) (podniebienno-gardłowy)

C09.8 Zmiana przekraczająca granice migdałka (patrz uwaga 5 na str. 182)

C09.9 Migdałek, nie określony

- C10.0 Dolinka nagłośniowa

C10.1 Przednia powierzchnia nagłośni

- C10.2 Ściana boczna części ustnej gardła
- C10.3 Ściana tylna części ustnej gardła
- C10.4 Szczelina skrzelowa
- C10.8 Zmiana przekraczająca granice części ustnej gardła
- C10.9 Część ustna gardła, nie określona
 - C12 Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego
 - C13.0 Okolice płytki chrząstki pierścieniowej
- C13.1 Fałd nalewkowo-nagłośniowy i powierzchnia gardłowa fałdu nalewkowo-nagłośniowego
- C13.2 Tylna ściana części krtaniowej gardła
- C13.8 Zmiana przekraczająca granice części krtaniowej gardła
- C13.9 Część krtaniowa gardła, nieokreślona
 - C32.0 Głośnia
- C32.1 Nagłośnia
- C32.2 Jama podgłośniowa
- C32.3 Chrząstki krtani
- C32.8 Zmiana przekraczająca granice krtani
- C32.9 Krtani, nie określona

Epidemiologia

Wg zaleceń PUO 2011 w Polsce nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych, w tym ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet. W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Raki narządów głowy i szyi najczęściej występują u osób po 45. roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, charakteryzujący się występowaniem dwóch szczytów zachorowalności: pomiędzy 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Według danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2010 roku w Polsce odnotowano 6 102 nowych zachorowań i prawie 3 900 zgonów z powodu nowotworów głowy i szyi. Zmiany najczęściej lokalizują się w krtani, dalej kolejno w jamie ustnej i części środkowej gardła, gardle dolnym, w jamie nosowej i zatokach przynosowych, najrzadziej w nosogardzieli. Najczęstszym nowotworem z grupy SCCHN jest rak krtani (2 201 nowych przypadków w 2010 roku w Polsce). (<http://epid.coi.waw.pl/krn>) dostęp: 28.05.2013)

Etiologia

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 (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne).

W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy, np. wirus Epsteina-Barr – w raku nosowej części gardła lub HPV (*human papilloma virus*) – w brodawczakowatej postaci raka płaskonabłonkowego.

Ryzyko

Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi jest czynnikiem, szacowanym na 12-35% ryzyka wystąpienia drugiego, niezależnego nowotworu (najczęściej w drogach oddechowych, np. krtani, płuca lub górnym odcinku przewodu pokarmowego, np. jamy ustnej, gardła, przełyku). Podstawową przyczyną tego zjawiska jest ekspozycja na wspólne czynniki kancerogenne, przede wszystkim na dym tytoniowy. Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne. Najczęstsze z nich to mutacje genów supresorowych (np. genu *TP53*), sekwencje mikrosatelitarne (mutacje genów *missmatch repair* odpowiedzialnych za naprawę DNA), nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz amplifikacja niektórych onkogenów, jak np. *BCL-1* czy *INT-2*.

Klasyfikacja

Większość nowotworów rozwijających się w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych są raki płaskonabłonkowe, wywodzące się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego (tzw. **raki płaskonabłonkowe głowy i szyi**).

Stopień zróżnicowania raka wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki niskozróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym (w zakresie ustnej części gardła, szczególnie w okolicy migdałków i łuków podniebiennych, podniebienia miękkiego

i tylnej ściany gardła, w nosowej części gardła i jamie nosa [raki niskozróżnicowane nierogowaciejące oraz niezróżnicowane], wcześniejszym tworzeniem przerzutów do węzłów chłonnych i częstszymi przerzutami odległymi (do 40%). Charakterystyczną cechą raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka promieniowrażliwość i chemiowrażliwość.

Raki wysoko- i średniozróżnicowane zwykle mają przebieg względnie wolny, szerzą się głównie miejscowo (np. w obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła) i tworzą przerzuty najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych (rzadko: 10–20% wszystkich przypadków). W regionie głowy i szyi występują także raki gruczołowe wywodzące się z nabłonka gruczołowego ślinianek. Są one najczęstszymi nowotworami dużych i małych gruczołów ślinowych. Sporadycznie w regionie głowy i szyi występują raki drobnokomórkowe pochodzenia neuroendokrynnego, a także raki skóry typu Merkela.

Diagnostyka

Badanie przedmiotowe ogólne i laryngologiczne (w tym także wzniernikowanie bezpośrednie) ma na celu wiarygodne ustalenie stopnia zaawansowania. Diagnostyka obrazowa (najczęściej za pomocą komputerowej tomografii) jest niezbędna w przypadku guzów głębiej położonych i trudno dostępnych w bezpośrednim badaniu oraz nowotworów o zaawansowaniu T3-4. Konieczne jest także wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego nowotworu dróg oddechowych (zwykle radiogramów klatki piersiowej w dwóch projekcjach i USG jamy brzusznej).

Leczenie

Ogólne zasady radykalnej terapii

Wybór metody leczenia wiąże się z czynnikami zależnymi od nowotworu i zróżnicowania histologicznego oraz od stanu ogólnego chorego. Znaczącą rolę w podejmowaniu decyzji odgrywają czynniki organizacyjne, doświadczenie ośrodka, oczekiwania i preferencje chorego. Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II — cT1–2N0) są leczenie chirurgiczne oraz radioterapia (RTH). Często stosuje się kojarzenie obu metod (zawsze w sekwencji zabieg operacyjny–RTH). U chorych w stopniu zaawansowania I–II odsetek trwałych wyleczeń wynosi 60–90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych (stopnie III–IV — cT3–4 i/lub N1–3) (z wyjątkiem części przypadków raka głośni) wyniki leczenia z zastosowaniem RTH i/lub chirurgii są znacznie gorsze (odsetek niepowodzeń miejscowych powyżej 60% i wyższe ryzyko przerzutów w narządach odległych), co uzasadnia wprowadzenie do klinicznej praktyki jednoczesnej chemioradioterapii (CRTH) z udziałem cisplatyny. Chemioradioterapię wykorzystuje się u chorych na raka narządów głowy i szyi w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach oszczędzającego postępowania i w pooperacyjnym leczeniu pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi na podstawie wyniku badania patomorfologicznego.

Radioterapia

Radioterapia o radykalnym założeniu — wyłączna lub kojarzona z CTH — jest standardowo realizowana frakcjonowaniem konwencjonalnym (1 dawka frakcyjna 1,8–2,0 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu — dawka całkowita 70–72 Gy). Obecnie rutynowo stosuje się RTH konformalną, opartą na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia, co umożliwia bezpieczne podanie wysokiej i jednorodnej dawki w objętości napromienianej z maksymalną ochroną tkanek prawidłowych. Najbardziej zaawansowaną formą konformalnej RTH jest napromienianie z modulacją intensywności dawki (IMRT). Zależnie od doświadczeń i możliwości ośrodka, akceptowane jest odmienne frakcjonowanie w formie przyspieszonej (6 frakcji tygodniowo: CAIR i SIB-IMRT) lub hiperfrakcjonowania. U chorych w podeszłym wieku lub z istotnymi klinicznie chorobami współwystępującymi, u których napromienianie obejmuje małe objętości, bez obszarów elektrywnych (np. wczesny rak głośni), możliwe jest zastosowanie przyspieszonego napromieniania podwyższonymi dawkami frakcyjnymi (tzw. metoda manchesterska — 51 Gy w 16 dawkach frakcyjnych).

Wyłączna RTH jest metodą równorzędną z leczeniem chirurgicznym w przypadkach wczesnego raka krtani (T1–2N0) oraz postępowaniem z wyboru u większości chorych na raka nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła w stopniu zaawansowania T1–2N0. W przypadku bardziej zaawansowanych nowotworów napromienianie powinno być kojarzone z leczeniem chirurgicznym lub CTH.

Leczenie chirurgiczne

Podstawową zasadą jest doszczętność wycięcia przy możliwie najmniejszym okaleczeniu fizycznym i czynnościowym. Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie guza pierwotnego z marginesem przynajmniej 5 mm zdrowej tkanki w ocenie histologicznej. Często niezbędnym elementem postępowania chirurgicznego jest wycięcie układu chłonnego szyi, które jest wskazane zawsze w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych i chirurgicznego leczenia pierwotnego ogniska. W przypadku rozległych resekcji istotną rolę odgrywa chirurgia rekonstrukcyjna. Szybki rozwój dotyczy również technik endoskopowych. Wyłączne leczenie chirurgiczne jest stosowane w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0, rzadziej T2N0) zlokalizowanych w jamie ustnej, na wardze dolnej oraz, alternatywnie dla RTH, w raku krtani. Resekcja jest

metodą leczenia z wyboru w rakach gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania) oraz zaawansowanych nowotworach jamy ustnej. Leczenie chirurgiczne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani, jeżeli nie ma możliwości zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd. W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), mimo wczesnego zaawansowania, resekcja jest zwykle uzupełniana napromienianiem. Uzupełniającą RTH stosuje się rutynowo u chorych z bardziej zaawansowanymi nowotworami, a o kwalifikacji decyduje ostateczny wynik badania histologicznego. W uzupełniającej RTH stosuje się rutynowo konwencjonalne frakcjonowanie, a rekomendowana dawka całkowita wynosi 55–60 Gy z możliwością podwyższenia do 66–70 Gy na obszar szczególnie wysokiego ryzyka nawrotu. Objętość napromieniana powinna obejmować łożę po usuniętym guzie lub okolicę anatomiczną, w której był zlokalizowany, a także całość lub część układu chłonnego szyi (zawsze w przypadku cechy pN+ oraz elektywnie u chorych na raka jamy ustnej, górnego piętra krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła, niezależnie od cechy N).

Jednoczesna chemioterapia i radioterapia

Niezadowolające wyniki uzyskiwane u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki narządów głowy i szyi przyczyniły się do podjęcia prób niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki napromieniania oraz kojarzenia RTH i CTH. Niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki (zwłaszcza napromienianie hiperfrakcjonowane) zwiększa miejscową skuteczność leczenia w wybranych lokalizacjach nowotworów głowy i szyi. Jednoczesna CRTH jest standardowym postępowaniem u chorych na płaskonabłonkowe raki nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w III i IV stopniu zaawansowania w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Jest również zalecaną metodą leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani i krtaniowej części gardła. Chemio-radioterapia jest stosowana rutynowo w uzupełnieniu resekcji przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych (liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi, przekraczanie przez naciek torebki węzła chłonnego, naciekanie mięśni głębokich). Rutynowo RTH jest kojarzona ze stosowaniem cisplatyny: (i) w dawce 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22. i 43. lub (ii) w dawce 35 mg/m² podawanej co tydzień (zasadność cotygodniowego podawania cisplatyny nie jest poparta dowodami o najwyższym stopniu wiarygodności). W przypadku napromieniania z frakcjonowaniem przyspieszonym lub stosowanego uzupełniająco cisplatyna jest podawana 2-krotnie w dawce 100 mg/m² w 1. i 22. dniu RTH. Chemioradioterapię i napromienianie z niekonwencjonalnym frakcjonowaniem dawki cechuje znacznie wyższe nasilenie odczynów popromiennych w porównaniu z konwencjonalną RTH — obie metody powinny być stosowane w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Kwalifikacja do radykalnego leczenia skojarzonego powinna być oparta na starannie zebranych wywiadzie. Obciążenie chorobami współistniejącymi jest niezależnym i silnym czynnikiem rokowniczym. Ostatnio kojarzy się także tradycyjne metody z leczeniem ukierunkowanym molekularnie (tzw. terapie celowane), np. **cetuksymabem**, który został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z RTH u chorych z przeciwwskazaniami do CRTH.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990035922 Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, kod EAN 5909990035946
Kod ATC	L01XC 06 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	Cetuksymab
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG ₁ skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Cetuksymab hamuje proliferację i wzbudza apoptozę ludzkich komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. W badaniach <i>in vitro</i> cetuksymab hamuje wytwarzanie czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i blokuje migrację komórek

	śródbłonkowych. W badaniach <i>in vivo</i> cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczynienia i przerzutowania nowotworu.
--	--

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania 1. pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	29.06.2004 r.
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	29.03.2006 r.
Wnioskowane wskazanie	<p>Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem.</p> <p>We wszystkich wskazaniach Erbix podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (PC.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc.</p> <p><u>U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi</u> cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zaleca się rozpoczęcie leczenia cetuksymabem jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuowanie leczenia cetuksymabem do zakończenia okresu radioterapii.</p> <p>Erbix 5 mg/ml jest podawany dożylnie przez zestaw 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. Maksymalna szybkość wlewu nie może być większa niż 10 mg na minutę.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Przeciwwskazania	<p>Erbix jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie. Stosowanie preparatu Erbix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją KRAS lub u pacjentów, u których status genu KRAS w mCRC jest nieznan. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.</p>
Lek sierocy	NIE

(TAK/NIE)	
-----------	--

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program terapeutyczny
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	<u>Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)</u>
Cel programu	Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab.
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z potwierdzeniem histologicznego rozpoznania płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (lokalizacja- ustna część gardła, krtań, krtaniowa część gardła lub krtań) ustalonego na podstawie badania materiału uzyskanego przez biopsję wycinkową ogniska pierwotnego nowotworu lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych; 2) Potwierdzenie zaawansowania w stopniach III lub IV (z wyłączeniem stopnia T1N1 i wykluczeniem obecności przerzutów w odległych narządach) ustalone na podstawie badania przedmiotowego i badań obrazowych; 3) Wykluczenie stosowania uprzedniego leczenia przyczynowego z wyłączeniem chirurgii biopsji wycinkowej; 4) Potwierdzenie możliwości obiektywnej oceny zaawansowania miejscowego i regionalnego na podstawie badania przedmiotowego (w tym – fiberoskopie) oraz badania komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z wykluczeniem nacieku chrząstki tarczowatej lub kości żuchwy lub skóry; 5) Wykluczenie obecności przerzutów odległych przynajmniej na podstawie rentgenografii klatki piersiowej w dwóch projekcjach i ultrasonografii jamy brzusznej; 6) Potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemio radioterapii z udziałem pochodnych platyny, w tym zaburzenie czynności nerek – choroba nerek w wywiadzie lub potwierdzenie w przynajmniej dwóch pomiarach podwyższenia stężenia kreatyniny i/lub mocznika niebędące wynikiem przejściowego odwodnienia; choroby narządu słuchu; polineuropatia); 7) Potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny, w tym zaburzenia czynności nerek – choroba nerek w wywiadzie lub potwierdzenie w przynajmniej dwóch pomiarach podwyższenia stężenia kreatyniny i/lub mocznika niebędące wynikiem przejściowego odwodnienia; choroby narządu słuchu; polineuropatia); 8) Potwierdzenie sprawności w stopniu 0 i 1 według klasyfikacji WHO 9) Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią 10) Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i raka podstawnokomórkowego skóry) 11) Potwierdzenie zachowanej wydolności narządowej określonej na podstawie

	<p>wyników badań laboratoryjnych:</p> <p>a. Czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ krotnej wartości górnej granicy normy • Aktywność transaminaz alaninowej i asparaginowej w surowicy ≤ 5-krotnej wartości górnej granicy normy; <p>b. Morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl • Poziom leukocytów $> 3\ 000/\text{mm}^3$ • Poziom neutrofilii $> 1\ 500/\text{mm}^3$ • Poziom płytek krwi $> 100\ 000/\text{mm}^3$ <p>12) Wykluczenie niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>1) Wystąpienie nasilonej reakcji infuzyjnej po podaniu cetuksymabu;</p> <p>2) Wystąpienie wysypki trądzikopodobnej o przynajmniej 3 stopniu nasilenia po raz czwarty z kolei lub brak zmniejszenia się nasilenia wysypki do 2 stopnia w okresie przerwy w podawaniu leku;</p> <p>3) Definitywne przerwanie napromieniania za jakichkolwiek przyczyn;</p> <p>4) Wystąpienie nasilonych odczynów popromiennych lub powikłań ogólnoustrojowych skutkujące dłuższą niż 2 tygodnie przerwą w napromienieniu.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>1. <u>Cetuksymab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed pierwszym i kolejnymi zastosowaniami cetuksymabu konieczna jest premedykacja z udziałem leku przeciwhistaminowego i kortykosteroidu. Lek musi być wydawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, a w czasie wlewu oraz przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta przy jednoczesnym zapewnieniu dostępności sprzętu resuscytacyjnego. • Cetuksymab podawany jest raz w tygodniu. • Cetuksymab w dawce $400\ \text{mg}/\text{m}^2$ podawany jest dożylnie po raz pierwszy 7 dni przed planowanym rozpoczęciem napromieniania (czas trwania pierwszego wlewu – 120 minut); • Kolejne dawki wynoszą $250\ \text{mg}/\text{m}^2$ – podania w 1 dniu radioterapii na 1-3 godziny przed frakcją napromieniania i następnie w analogiczny sposób w rytmie co tydzień do zakończenia radioterapii (czas trwania kolejnych wlewów – 60 min.); • Łącznie, poza dawką indukcyjną poprzedzającą napromienianie, chorzy otrzymują 6 (radioterapia przyspieszona) lub 7 (radioterapia frakcjonowana konwencjonalnie) podań cetuksymabu; • W trakcie kolejnych wlewów konieczne jest ściśle monitorowanie stanu chorego w trakcie oraz przez godzinę po zakończeniu podawania leku. <p>2. <u>Planowanie i realizacja radioterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Napromienianie prowadzone jest przy użyciu wysokoenergetycznych fotonów X indukowanych w przyspieszaczach liniowych; • Radioterapia powinna być zaplanowana w oparciu o trójwymiarową rekonstrukcję badań obrazowych, zgodnie z wytycznymi ICRU odnośnie określania objętości napromienianej (Gross tumor volume- GTV, clinical target volume- CTV, planned target volume – PTV); • Konieczne jest stosowanie standardowej radioterapii 3D konformalnej lub napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT) • Frakcjonowanie dawki radioterapii zależne jest od preferencji ośrodka w następujących wariantach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Frakcjonowanie konwencjonalnego (Df=2 Gy; 5 razy w tygodniu; TD= 70 Gy); ○ Frakcjonowanie przyspieszonego (metody SIB IMRT, CAIR, concomitant BOOT, 6 kolejnych dni leczenia tygodniowo); ○ Hiperfrakcjonowania (Df=1,1 – 1,2 Gy 2 razy dziennie). • Kontrola jakości napromieniania powinna odbywać się w oparciu o rekomendację ESTRO i zasady obowiązujące w ośrodku prowadzącym leczenie.
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p>	<p>Badania należy wykonać przed podaniem pierwszej dawki cetuksymabu przed pierwszym napromienianiem oraz:</p> <p>1. Badania laboratoryjne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi z rozmazem, co tydzień w trakcie radioterapii • Stężenie mocznika, kreatyniny, transaminaz (ASPART, ALAT), bilirubiny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Elektrolitów, wapnia i magnezu w surowicy, co 3

	tygodnie; • Inne w razie wskazań klinicznych 2. Inne badania • Ocena odczynów popromiennych co tydzień od 2 tygodnia radioterapii • Badanie skóry pod kątem oceny nasilenia wysypki trądzikopodobnej
Monitorowanie skuteczności leczenia	Kliniczna ocena regresji raka płaskonabłonkowego co tydzień w trakcie leczenia, bezpośrednio po jego zakończeniu, a następnie systematycznie w trakcie wizyt kontrolnych 1. Badania laboratoryjne • W razie wskazań klinicznych 2. Inne badania • Badanie przedmiotowe (laryngologiczne) • KT lub MR twarzoczaszki i szyi 3-4 miesiące po zakończeniu napromieniania, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata; • Rentgenografia klatki piersiowej w dwóch projekcjach 1 raz w roku; • Inne badania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Technologią najczęściej rekomendowaną we wskazaniu: leczenie lokalnie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi jest radioterapia lub chemioradioterapia stosowana w skojarzeniu z cisplatyną lub cetuksymabem. Jednakże zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego dla: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)” kryterium kwalifikacji do programu stanowi m.in. „potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny”. W związku z tym technologią alternatywną dla cetuksymabu pozostaje sama radioterapia.

Radioterapia jest podstawową metodą leczenia miejscowo zaawansowanych postaci nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi. Może być stosowana jako jedyna forma terapii we wczesnych stopniach zaawansowania wybranych lokalizacji raka, takich jak krtani i wszystkie części gardła. W sytuacjach, kiedy napromienianie zewnętrzne jest niewystarczające, stosuje się brachyterapię, polegającą na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obrębie guza.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi m.in. Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku, rutynowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i radioterapia. Rekomendowaną metodą leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła jest chemioradioterapia. U chorych z zaawansowanym rakiem ustnej części gardła, krtani i krtaniowej części gardła z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii można rozważyć wyłączną radioterapię z wykorzystaniem hiperfrakcjonowania dawki lub radioterapię skojarzoną z cetuksymabem.

Obecnie substancja czynna cetuksymab jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10 (Tabela 8).

Ponadto cetuksymab (Erbitux) znajduje się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce i jest refundowany w ramach programu terapeutycznego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”. (Tabela 9)

Radioterapia jest finansowana w ramach świadczeń onkologicznych znajdujących się w zarządzeniach Prezesa NFZ dotyczących leczenia szpitalnego (Załącznik 4 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.; Katalog radioterapii - Załącznik nr 1d do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ). (Tabela 10)

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie.

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2011	Cetuksymab stosowany z radioterapią jest podstawowym systemowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi: ust, jamy ustnej, części ustnej gardła, dolnej części gardła, głośni, pogłośni, zatoki sitowej, zatoki szczękowej (utajonego, pierwotnego).
Polska	PUO 2011	Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego są leczenie chirurgiczne i radioterapia (RTH). W nowotworach bardziej zaawansowanych — z wyjątkiem części przypadków raka głośni — wyniki leczenia z zastosowaniem RTH i/lub chirurgii są znacznie gorsze, co uzasadnia wprowadzenie do klinicznej praktyki jednoczesnej chemioradioterapii (CRTH) z udziałem cisplatyny. Jednoczesna CRTH jest standardowym postępowaniem u chorych na płaskonabłonkowe raki nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w III i IV stopniu zaawansowania w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Zainteresowanie towarzyszy badaniom nad kojarzeniem tradycyjnych metod z leczeniem ukierunkowanym molekularnie (tzw. terapie celowane). Pierwszy z celowanych leków — cetuksymab (przeciwciała przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu) — został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z RTH u chorych z przeciwwskazaniami do CRTH.
Polska	PTOK 2010	Cetuksymab kojarzony z radioterapią stanowi alternatywę terapeutyczną w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na nowo rozpoznany, zaawansowany lokoregionalnie płaskonabłonkowy rak głowy i szyi.
Europa	ESMO 2010	Nie ma jednoznacznych wytycznych odnośnie stosowania cetuksymabu z radioterapią w RPGS. W niniejszej rekomendacji podkreślono, że radioterapia podawana wspólnie z cetuksymabem wykazała wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas do progresji wolnej od choroby i dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą radioterapią. Zwrócono uwagę na trudności w podjęciu decyzji o leczeniu w kontekście braku oficjalnego porównania pomiędzy radioterapią stosowaną z cisplatyną (standard leczenia pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani resekcji) lub cetuksymabem.
Hiszpania	FESEO 2010	Pacjentów z nieoperacyjnym rakiem głowy i szyi oraz z niewydolnością nerek, ototoksycznością lub <i>Performance Score</i> > 1 uznano za kandydatów do radioterapii z jednoczesnym podawaniem cetuksymabu. Ta opcja terapeutyczna zarezerwowana jest dla pacjentów z chorobami towarzyszącymi, przeciwwskazaniem do chemioterapii i/lub w wieku ≥75 lat.
Kanada	CCO 2009	U pacjentów z miejscowo zaawansowanym RPGS, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny i/lub w wieku >70 lat dodanie cetuksymabu do radioterapii jest rekomendowane dla poprawy przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji i czasu do miejscowego nawrotu choroby.
Francja	Prescrire 2007	Cetuksymab z radioterapią jest opcją II linii leczenia pacjentów w dobrym stanie ogólnym, w sytuacjach, gdy chemioradioterapia jest przeciwwskazana lub słabo tolerowana. Oczekując na niezbite dowody, że cetuksymab jest co najmniej tak skuteczny jak chemioradioterapia (np. z cisplatyną), która pozostaje I linią leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi. Cetuksymab z radioterapią oznaczono jako „prawdopodobnie pomocny”.
Szkocja	SIGN 2006	U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi, którzy mają przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii powinno być rozważone podanie cetuksymabu z radioterapią.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (III i IV stopień zaawansowania po wyłączeniu IV stopnia z obecnością przerzutów w odległych narządach) raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Wyłączne napromienienie	Wyłączna radioterapia	Wyłączna radioterapia	Stosowanie napromieniania łącznie z cetuksymabem u chorych na miejscowo zaawansowanego (III i IV stopień zaawansowania po wyłączeniu IV stopnia z obecnością przerzutów w odległych narządach) raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny podczas chemioradioterapii może być porównane jedynie z wyłączną radioterapią .	W Polsce zalecanym postępowaniem u chorych na miejscowo zaawansowanego (III i IV stopień zaawansowania po wyłączeniu IV stopnia z obecnością przerzutów w odległych narządach) raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny podczas chemioradioterapii jest stosowanie napromieniania w skojarzeniu z cetuksymabem – Jassem i wsp. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. W: Krzakowski i wsp (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk 2011.

Tabela 8. Wartość zgód na chemioterapię niestandardowa oraz liczba pacjentów dla substancji czynnej cetuksymab w podziale na rozpoznania ICD-10 w latach 2011, 2012 (dane NFZ)

Kod rozpoznania wg ICD	2011			2012		
	Wartość zgód	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba zgód	Liczba pacjentów
C01_Nowotwór złośliwy nasady języka	3819,9	1	1	45317,37	2	1
C02_Język, nieokreślony				33333,6	2	1
C02.9_Język, nieokreślony	46829,84	2	1			
C04.9_Dno jamy ustnej, nieokreślone	13850,51	1	1	28121,11	1	1
C05_Podniebienie, nieokreślone	36457,2	2	1	33778,16	1	1
C05.1_Podniebienie miękkie	73364	4	2	6755,64	1	1
C06_Jama ustna, nieokreślona	32440,7	2	1			
C08_Duże gruczoły ślinowe, nieokreślone				146064,6	4	1
C09_Migdałek, nieokreślony				32298	2	1
C09.8_Zmiana przekraczająca granice migdałka	35743,68	2	1			
C10_Część ustna gardła, nieokreślona	14328	2	1	76926,4	3	2
C10.2_Ściana boczna części ustnej gardła	31400	2	1	22500	1	1
C10.8_Zmiana przekraczająca granice części ustnej gardła	46542,6	2	1	14380,8	2	1
C10.9_Część ustna gardła, nieokreślona				369357	12	5
C11_Część nosowa gardła, nieokreślona	25085,49	2	1			
C11.8_Zmiany przekraczające granice części nosowej gardła	54330	2	1	248067,2	7	1
C11.9_Część nosowa gardła, nieokreślona	48130,74	1	1			
C12_Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego				30423,19	2	1
C13.8_Zmiana przekraczająca granice części krtaniowej gardła	83604	2	1			
C13.9_Część krtaniowa gardła, nieokreślona	51548,32	2	1			
C14.1_Gardło o umiejscowieniu nieokreślonym	110600	4	1	198361,4	5	1
C14.8_Zmiana przekraczająca granice wargi, jamy ustnej i gardła	11466,9	1	1			
C18_Okrężnica, nieokreślona	141370,6	3	3	302587,5	11	8
C18.0_Jelito ślepe	57715,8	1	1	364999,3	8	8
C18.2_Okrężnica wstępująca	69199,02	2	2	227170,3	6	5
C18.3_Zgięcie wątrobowe	84540,44	3	3	248580	7	6

Kod rozpoznania wg ICD	2011			2012		
	Wartość zgód	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba zgód	Liczba pacjentów
C18.4_Okrężnica poprzeczna	39906,72	1	1	360129,9	10	7
C18.5_Zgięcie śledzionowe				327676,5	8	5
C18.6_Okrężnica zstępująca	42137,25	1	1	114112	3	3
C18.7_Esica	257756,4	6	6	2246511	71	43
C18.8_Zmiana przekraczająca granice okrężnicy	90509,16	3	2	925938,8	32	23
C18.9_Okrężnica, nieokreślona				1236653	36	24
C19_Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego	169557,8	4	4	1434985	40	26
C20_Nowotwór złośliwy odbytnicy	194180,8	6	6	3557693	108	63
C31.9_Zatoka przynosowa, nieokreślona				51010	2	1
C32_Krtań, nieokreślona	28100	2	1	212731,4	6	2
C32.0_Głośnia	30411,02	2	1	128571,4	6	1
C32.8_Zmiana przekraczająca granice krtani	252028,6	8	3	92209,56	5	3
C32.9_Krtań, nieokreślona	218970,2	6	4	402046,2	11	4

Tabela 9. Przegląd interwencji włączonych do AW refundowanych w Polsce

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cetuximabum	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990035922	1057.0, Cetuximab	853,20	904,39	904,39	Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”	bezpłatne	0 zł
Cetuximabum	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990035946	1057.0, Cetuximab	4 266,00	4 521,96	4 521,96	Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”	bezpłatne	0 zł

Tabela 10. Liczba pacjentów, którym sprawozdano daną procedurę (dane NFZ)

Rok	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki 3D-IMRT oraz ICD główne lub współistniejące: C01, C05.X, C09.X, C10.X, C12.X, C13.X, C32.X
2011	30
2012	470

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Radioterapia	Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii z 2009 roku, rutynowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i radioterapia. Rekomendowaną metodą leczenia oszczędzającego narządu chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła jest chemioradioterapia.	- zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej - stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. - finansowane w Polsce ze środków publicznych

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W toku przeszukiwania nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca dokonał przeszukiwania następujących baz danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz - bazy bibliograficzne i rejestry badań: Medline, EMBASE, The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych przeszukano dostępne abstrakty z konferencji: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Association for Cancer Research (AACR).
- pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz: Center for Reviews and Dissemination, strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego.

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych. W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych: <http://www.clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>.

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 02.01.2013 dla bazy Medline i 03.01.2013 dla baz Cochrane oraz EMBASE.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed w dniu 16 kwietnia 2013 roku. Poza opracowaniami włączonymi przez wnioskodawcę, odnaleziono jedno RCT – SCOPE 1 z kwietnia 2013r. (Crosby T et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. [www.thelancet.com/oncology](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70136-0) [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70136-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70136-0)), w którym porównano skuteczność kliniczną

radiochemioterapii (RT + cisplatyna) z lub bez cetuksymabu. Jednakże ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu zaproponowanych przez wnioskodawcę, nie włączono wyników niniejszego badania do AWA. Ponadto nie zidentyfikowano badań, które powinny były, ale nie zostały włączone do przeglądu przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi;	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowi ochotnicy; Pacjenci po leczeniu operacyjnym; Pacjenci z nowotworem innym niż płaskonabłonkowy rak głowy i szyi; Pacjenci z nawrotem choroby i/lub z przerzutami odległymi 	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Cetuksymab (raz w tygodniu w dawce początkowej 400 mg/m ² powierzchni ciała, a następnie w dawce 250 mg/m ² powierzchni ciała) w połączeniu z radioterapią.	<ul style="list-style-type: none"> Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią i radiochemioterapią; Cetuksymab w dawce innej niż w zalecana w Charakterystyce Produktu. 	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	Radioterapia	-	Brak
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Czas przeżycia bez progresji choroby; Całkowite przeżycie; Odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa); Jakość życia; Działania niepożądane. 	-	Brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne; Prospektywne, niekontrolowane badania obserwacyjne; 	<ul style="list-style-type: none"> Badania retrospektywne, opisy przypadków 	Brak
Inne kryteria	-	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniły 3 publikacje pierwotne opisujące 1 badanie RCT opublikowane w formie pełnego raportu (Bonner 2006). Badanie miało charakter wieloośrodkowej (73 ośrodki), międzynarodowej (15 państw) próby klinicznej III fazy. W badaniu wzięło udział 424 pacjentów, kwalifikowanych do badania przy użyciu szczegółowo opisanych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania.

Randomizację przeprowadzono w oparciu o metodę minimalizacji opisaną przez Pocock i wsp. oraz stratyfikację pacjentów według następujących kryteriów:

- stan ogólny w skali Karnofsky'ego (60-80 punktów vs 90-100 punktów),
- zajęcie węzłów chłonnych (NO vs NI*),
- ocena guza (T1 do T3 vs T4),
- stosowany schemat radioterapii [*concomitant boost* vs raz na dobę vs dwa razy na dobę).

Proces randomizacji był efektywny - pacjenci w poszczególnych podgrupach byli porównywalni pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej.

Badanie przeprowadzono przy użyciu analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT -ang. *intention-to-treat*). Protokół prowadzenia leczenia został szczegółowo opisany i nie uległ zmianie w trakcie prowadzenia badania.

Metody statystyczne użyte do oceny wyników badania zostały szczegółowo opisane. Przedstawiono kalkulację liczebności populacji włączonej do badania.

W badaniu nie zastosowano metody podwójnie ślepej próby. W przypadku badania punktu końcowego, jakim jest przeżycie, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników. Niemniej jednak podstawowym punktem końcowym badania był czas kontroli loko-regionalnej, a w przypadku tego typu punktu końcowego, podobnie jak i w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie, brak podwójnie ślepej próby może wpływać na otrzymywane wyniki. W celu zapewnienia obiektywności oceny uzyskanych wyników leczenia, uzyskane w trakcie badania dane dotyczące daty wystąpienia nawrotu lub progresji loko-regionalnej, pierwszego udokumentowanego przerzutu odległego oraz wystąpienia guza wtórnego, były oceniane przez niezależnych ekspertów, którzy nie byli poinformowani o leczeniu zastosowanym w poszczególnych przypadkach. Wtórne punkty końcowe, w tym m. in. ocena odpowiedzi na leczenie oraz ocena bezpieczeństwa leczenia, oceniane były jedynie przez badaczy biorących czynny udział w badaniu (brak pełnej weryfikacji niektórych wyników pochodzących z oceny dokonanej przez badaczy biorących czynny udział w badaniu przez niezależnych, niezaangażowanych w proces terapeutyczny ekspertów). Badanie Bonner 2006 jest badaniem o umiarkowanej jakości (3 punkty w skali Jadad)

Dodatkowo zidentyfikowano 5 prospektywnych, niekontrolowanych badań obserwacyjnych, w których analizowano stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (Alongi 2012, Dattareya 2011, Pryor 2009, Valeriani 2012 i Robert 2001).

Badania Alongi 2012, Pryor 2009, Valeriani 2012 i Robert 2001 przeprowadzono w pojedynczych ośrodkach (Włochy, Australia, USA). W badaniu Dattareya 2011 brak jest danych o liczbie i lokalizacji ośrodków, ale można przypuszczać, że przeprowadzone zostało w jednym ośrodku w Indiach.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu oceniano łącznie w grupie 84 chorych (zakres: od 13 chorych w badaniu Pryor 2009 do 22 w badaniu Alongi 2012). Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

W badaniach brak jest grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące skuteczności raportowano w badaniach Pryor 2009, Valeriani 2012, Robert 2001 (odpowiedź na leczenie) i Dattareya 2011 (odpowiedź na leczenie; czas do progresji choroby; kontrola loko-regionalna po 2 latach). W pozostałych badaniach oceniano jedynie bezpieczeństwo stosowanego leczenia, w tym wystąpienie zmian skórnych i toksyczność

Mediana wieku wynosiła od 53 lat w badaniu Dattareya 2011 do 73 lat w badaniu Alongi 2012. Odsetek mężczyzn wynosił od 50% w badaniu Valeriani 2012 do 100% w badaniu Dattareya 2011.

Odsetek chorych, u których nowotwór występował w części ustnej gardła wynosił od 55% w badaniu Alongi 2012 do 86% w badaniu Valeriani 2012. Odsetek chorych, u których nowotwór występował w części krtaniowej gardła lub w krtani wynosił od 14% w badaniu Valeriani 2012 do 25% w badaniu Robert 2001. W badaniu Pryor 2009 brak jest danych dotyczących umiejscowienia nowotworu.

W badaniu Robert 2001 tylko 3 pacjentów było leczonych schematem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (cetuksymab raz w tygodniu w dawce początkowej 400 mg/m² powierzchni ciała, a następnie w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																
Randomizowane badania kliniczne																				
<p>Bonner 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>ImClone Systems i Merck</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (73 ośrodki USA i 14 krajów w Europie, Północnej Ameryce, Afryce oraz Oceanii), randomizowane, kontrolowane badanie III fazy, bez zamaskowania. Podtyp: II A. Jakość badania wg Jadad: 3/5. Hipoteza badania: superiority</p>	<p>Cetuksymab (tydzień przez radioterapią dawka wstępna: i.v. 400 mg/m² przez 120 min, następnie 250 mg/m² przez 60 min 1x tydzień w czasie trwania radioterapii) + radioterapia vs radioterapia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat radioterapii</th> <th>Liczba frakcji</th> <th>Całk. dawka [Gy]</th> <th>Czas [tyg.]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1x dobę</td> <td>35</td> <td>70,0</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td><i>Concomitant boost</i></td> <td>42</td> <td>72,0</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>2x dobę</td> <td>60-64</td> <td>72,0-76,8</td> <td>6-6,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Premedykacja: i.v. difenhydramina (50 mg) lub równoważny antagonistą receptora histaminowego H1.</p>	Schemat radioterapii	Liczba frakcji	Całk. dawka [Gy]	Czas [tyg.]	1x dobę	35	70,0	7	<i>Concomitant boost</i>	42	72,0	6	2x dobę	60-64	72,0-76,8	6-6,5	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat mierzalna choroba stadium III/IV lokalnie zaawansowanego SCCHN* w obrębie części ustnej gardła, gardła dolnego oraz krtani z oczekiwanym czasem przeżycia nie mniejszym niż 12 miesięcy brak cech przerzutów odległych stan medyczny umożliwiający wykonanie radioterapii stan zdrowia wg Karnofsky performance score co najmniej 60 normalna funkcja szpiku, wątroby i nerek <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia w ciągu 3 lat poprzedzających włączenie do badania inny, wcześniej rozpoznany nowotwór wcześniejsze leczenie chirurgiczne SCCHN wcześniejsza radioterapia SCCHN <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>ERT=211 RT=213 Mediana obserwacji: 60 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> kontrola loko-regionalna, OS, PFS, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo leczenia, jakość życia.
Schemat radioterapii	Liczba frakcji	Całk. dawka [Gy]	Czas [tyg.]																	
1x dobę	35	70,0	7																	
<i>Concomitant boost</i>	42	72,0	6																	
2x dobę	60-64	72,0-76,8	6-6,5																	
Badania obserwacyjne																				

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Alongi 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> -</p>	<p>Badanie prospektywne II fazy 1 ośrodek, Włochy</p>	<p>Cetuksymab / VMAT-SIB, n=22</p>	<p><u>Populacja:</u> Chorzy z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi <u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwór części ustnej gardła, krtani, części krtaniowej gardła lub jamy ustnej; • wiek >18 lat; • stopień sprawności wg ECOG 0-2; • histologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy; • stadium III lub IV nowotworu głowy i szyi wg AJCC; • przeciwwskazania do operacji i chemioradioterapii <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory w wywiadzie; • wcześniejsza operacja, radioterapia i/lub chemioterapia w obszarze głowy i szyi <p><u>Liczebność grup:</u> 22 <u>Czas obserwacji:</u> Chorzy leczeni między 12.2008 i 03.2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność
<p>Valeriani 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> -</p>	<p>Analiza danych zbieranych prospektywnie 1 ośrodek, Włochy</p>	<p>Cetuksymab / RT, n=14</p>	<p><u>Populacja:</u> Chorzy z lokalnie zaawansowanym (stopień III, IV) nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi bez przerzutów <u>Kryteria włączenia:</u> Ocena w skali Karnofsk/ego >60%; parametry nerek i wątroby w normie; brak przerzutów <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 14 <u>Czas obserwacji:</u> Chorzy leczeni między 09.2007 i 03.2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie, • toksyczność
<p>Dattareya 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> -</p>	<p>Otwarte badanie II fazy (prawdopodobnie 1 ośrodek w Indiach)</p>	<p>Cetuksymab / RT, n=19</p>	<p><u>Populacja:</u> Chorzy z lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (stopień IVa) <u>Kryteria włączenia:</u> Nowotwór części ustnej gardła, jamy ustnej, krtani i części krtaniowej gardła <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 19 <u>Czas obserwacji:</u> 2 lata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie; • czas do progresji choroby; • kontrola loko-regionalna po 2 latach; • toksyczność

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Pryor 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> -</p>	<p>Badanie interwencyjne z pojedynczym ramieniem 1 ośrodek, Australia</p>	<p>Cetuksymab / RT, n=13</p>	<p><u>Populacja:</u> Chorzy z lokalnie zaawansowanym (stopień III, IVa, b) nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną <u>Kryteria włączenia:</u> Stopień sprawności wg ECOG 0-1; przeciwwskazania do leczenia cisplatyną (uszkodzenie nerek lub słuchu) <u>Kryteria wykluczenia:</u> _bd <u>Liczebność grup:</u> 13 <u>Czas obserwacji:</u> Chorzy leczeni między 08.2007 i 05.2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność leczenia; • odpowiedź na leczenie
<p>Robert 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> -</p>	<p>Badanie prospektywne I fazy 1 ośrodek, USA</p>	<p>Cetuksymab / RT, n=16</p>	<p><u>Populacja:</u> Chorzy z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi <u>Kryteria włączenia:</u> Histologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy, brak przerzutów, brak wcześniejszego stosowania RT i chemioterapii, Ocena w skali Karnofsk/ego >60% <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nowotwór części nosowej gardła w stadium III lub IV, nawrót choroby, ciąża; wcześniejsze leczenie cetuksymabem <u>Liczebność grup:</u> 16 <u>Czas obserwacji:</u> Brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie, • toksyczność

ERT – cetuksymab z radioterapią, RT – radioterapia, i.v. – dożylnie, OS – przeżycie całkowite, PFS – progresja wolna od choroby, RFGS – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

*W badaniu Bonner et al. nowotwór głowy i szyi w obrębie gardła (część ustna) dominował i stanowił 63,4% pacjentów w grupie radioterapii i 56% w grupie otrzymującej cetuksymab + radioterapia. Nowotwór w obrębie gardła (część dolna/krtaniowa) stanowił 13% i 17% odpowiednio w grupie otrzymującej samą radioterapię i cetuksymab + radioterapia. Natomiast nowotwór w obrębie krtani stanowił 24% i 27% odpowiednio w grupie otrzymującej samą radioterapię i cetuksymab + radioterapia.

Definicja punktów końcowych (wg publikacji Bonner 2006 i Curran 2007):

- **Kontrola loko-regionalna** – brak progresji miejscowo-regionalnej choroby w trakcie zaplanowanych wizyt kontrolnych (*follow up*).
- **Czas kontroli loko-regionalnej** – czas od dnia randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji lub nawrotu miejscowo-regionalnej choroby lub do śmierci z jakiegokolwiek powodu.
- **Czas przeżycia wolny od progresji** – od dnia randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji (miejscowo-regionalnej lub odległej) lub do śmierci z jakiegokolwiek powodu.
- **Całkowite przeżycie** – od dnia randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek powodu.
- **Odpowiedź na leczenie** – ogólną odpowiedź określano podczas 1. roku badania; całkowitą odpowiedź określano gdy nie można było wykryć choroby, a częściową odpowiedź, gdy miała miejsce redukcja $\geq 50\%$ sumy dwuwymiarowych pomiarów wszystkich zmian nowotworowych. Całkowita i częściowa odpowiedź wymagały potwierdzenia po minimum 4 tygodniach.
- **Jakość życia** – oceniana u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy mieli ≥ 1 wypełniony kwestionariusz. Mierzono za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0; 15 skal pochodziło z początkowych 30 skal: 5 dotyczyła funkcjonowania [sprawności fizycznej, ograniczeń fizycznych, ograniczeń emocjonalnych, funkcji poznawczych, funkcji społecznych], 3 – objawów [zmęczenie, nudności i wymioty, ból], 6 – pojedynczych objawów [duszności, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe] i 1 – ogólnego stanu zdrowia) i QLQ-H&N35 (18 skal pochodziło z początkowych 35 skal: 7 dotyczyło objawów analizowanych z wielu perspektyw [ból, połykanie, czucie, mowa, jedzenie z perspektywy społecznej, interakcji społecznych oraz seksualności]) i 11 – objawów analizowanych z jednej perspektywy (zęby, otwieranie jamy ustnej, suchość w ustach, lepka ślina, kaszel, złe samopoczucie, stosowanie leków przeciwbólowych, suplementacja, wymaganie karmienia poprzez tubę, utrata masy ciała i zwiększenie masy ciała). Wyniki dla wszystkich skal oszacowano wg procedury określonej w *EORTC Scoring Manual* w zakresie od 0 do 100 po linearnym przekształceniu. Więcej punktów w funkcjonowaniu i ogólnym stanie zdrowia wskazywało na wyższy poziom funkcjonalności i lepszą jakość zdrowia, podczas gdy więcej punktów w skalach dotyczących objawów reprezentowało wyższy poziom objawów.

Ograniczenia AKL przedstawione przez Wnioskodawcę

„Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić małą liczbę badań włączonych do metaanalizy, a co za tym idzie stosunkowo niewielką liczebność badanej populacji (1 zidentyfikowane RCT, w którym brało udział 424 pacjentów). **Należy zwrócić uwagę na fakt, że większość wyników pochodzi z populacji z rakiem części ustnej gardła.** Ze względu na ograniczony udział tego nowotworu w ogólnej liczbie SCCHN, uzasadnia to konieczność poszerzenia badanej grupy. Większość wyników dotyczy pacjentów w dobrym ogólnym stanie zdrowia (>80 punktów w skali Karnofsky'ego), co ogranicza wnioskowanie w stosunku do pacjentów w umiarkowanym stanie zdrowia [60-80 punktów w skali Karnofsky'ego).

Analiza podgrup wykazała przewagę terapii skojarzonej cetuksymab i radioterapią m. in.: w populacji:

- z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w części ustnej gardła;
- z oceną T1-3 zaawansowania guza wg AJCC;
- poddanych radioterapii przyspieszonej z jednoczasowym podwyższaniem dawki (concomitant boost);
- z oceną N1-N3 zajęcia węzłów chłonnych wg AJCC;
- z wysokim wynikiem, 90-100 wg KPS;
- wśród mężczyzn;
- w wieku <65 lat.

Stosunkowo niewielka liczebność badanej populacji oraz typ analizy (analiza *post-hoc* w wybranych podgrupach pacjentów) ogranicza użyteczność wyników w wyżej wymienionych podgrupach.

W kontekście metodyki badania ograniczeniem jest brak zaślepienia w jedynym badaniu randomizowanym włączonym do analizy. O ile brak zaślepienia ma prawdopodobnie bardzo mały wpływ na wyniki dotyczące przeżycia ogólnego, czy przeżycia bez progresji choroby, o tyle w istotny sposób może wpływać na wyniki raportowane przez pacjentów, w tym m.in.: działania niepożądane, ocenę jakości życia. Dodatkowym ograniczeniem jest włączenie do analizy 5 prospektywnych badań niekontrolowanych. Projekt badań oraz niewielka łączna liczebność badanych populacji (N=84) ogranicza możliwości wiarygodnego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii.”

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (ocena zaawansowania ogniska pierwotnego - cecha T)	
Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła	<p>T1 - guz o średnicy do 2 cm w największym wymiarze; T2 - guz o średnicy powyżej 2 cm, ale nie większej niż 4 cm w największym wymiarze; T3 - guz o średnicy powyżej 4 cm w największym wymiarze; T4 - warga: guz nacieka sąsiednie struktury (np. dno jamy ustnej, skórę twarzy, kość); -jama ustna: guz nacieka mięśnie głębokie języka lub sąsiednie struktury (np. kość, zatokę szczękową, skórę); w przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego, powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4; -ustna część gardła: guz nacieka sąsiednie struktury (np. mięśnie skrzydłowe, żuchwę, podniebienie twarde, mięśnie głębokie języka, krtani).</p>
Rak nosowej części gardła	<p>T1 - guz ograniczony do struktur nosowej części gardła; T2 - guz nacieka tkanki miękkie ustnej części gardła i/lub jamy nosowej; T3 - guz nacieka struktury kostne i/lub zatoki oboczne nosa; T4 - guz nacieka struktury wewnątrzczaszkowe i/lub nerwy czaszkowe, dół podskroniowy, krtaniowa część gardła, oczodół.</p>
Rak krtaniowej części gardła	<p>T1 - guz ograniczony do jednej okolicy anatomicznej krtaniowej części gardła (zachyłek gruszkowaty, okolica zapierścieniowa, tylna ściana gardła) o średnicy nie większej niż 2 cm w największym wymiarze; T2 - guz obejmuje więcej niż jedną okolicę anatomiczną krtaniowej części gardła lub powierzchownie tkanki miękkie sąsiednich okolic lub guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani; T3 - guz o średnicy większej niż 4 cm lub unieruchomienie połowy krtani; T4 - guz nacieka sąsiednie narady, np. chrząstkę tarczową lub pierścieniową, tkanki miękkie szyi, powięzi lub mięśnie przedkręgosłupowe, tętnicę szyjną, tarczycę, przełyk.</p>
Rak krtani	<p><u>Górne piętro krtani</u> T1 - guz ograniczony do jednej okolicy anatomicznej górnego piętra krtani, przy zachowanej ruchomości strun głosowych; T2 - guz nacieka więcej niż jedną okolicę anatomiczną górnego piętra krtani lub głośnie, lub powierzchownie sąsiednie okolice (np. błonę śluzową podstawy języka, języczka lub przyśrodkowej ściany zachyłka gruszkowatego) bez unieruchomienia krtani; T3 - guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem strun głosowych i/lub naciekaniami jednej z następujących struktur: okolica zapierścieniowa, przestrzeń przednagłośniowa, podstawa języka (naciekanie głębokie); T4 - guz nacieka chrząstkę tarczową i/lub tkanki miękkie szyi, tarczycę, przełyk.</p> <p><u>Głośnia</u> T1 - guz ograniczony do struny/strun głosowych, może obejmować spoidło przednie lub tylne, przy zachowanej ruchomości strun głosowych; T1a - guz ograniczony do jednej struny głosowej; T1b - guz nacieka obie struny lub spoidła; T2 - guz nacieka nagłośnię i/lub podgłośnię i/lub powoduje zmniejszenie ruchomości strun głosowych; T3 - guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem strun głosowych; T4 - guz nacieka chrząstkę tarczową i/lub obejmuje struktury poza krtanią (np. tkanki miękkie szyi, gardło, tchawicę, tarczycę).</p>

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Rak zatoki szczękowej	<p>T1 - guz ograniczony do błony śluzowej bez naciekania i niszczenia kości;</p> <p>T2 - guz nacieka i niszczy struktury kostne zatoki (z wyjątkiem tylnej ściany zatoki), w tym guz obejmujący podniebienie twarde i/lub przewód nosowy;</p> <p>T3 - guz nacieka struktury kostnej tylnej ściany zatoki i/lub tkankę podskórną, skórę policzka, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół podskroniowy, blaszki wyrostka skrzydłowego, zatoki sitowe;</p> <p>T4 - guz nacieka tkanki wewnątrz oczodołu, w tym szczyt oczodołu i/lub nacieka jedną z następujących struktur: podstawę czaszki, nosową część gardła, zatokę klinową, zatokę czołową, blaszkę sitowatą.</p>
Ocena węzłów chłonnych szyi - cecha N	<p>Wspólne dla wszystkich lokalizacji.</p> <p>Nx - regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione.</p> <p>NO - brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.</p>
Wszystkie lokalizacje raka z wyjątkiem nosowej części gardła	<p>NI - przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 3 cm w największym wymiarze;</p> <p>N2 - przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy większej niż 3 cm, ale nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze lub mnogie przerzuty w węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego nieprzekraczające 6 cm lub przerzuty obustronnie lub w węzłach chłonnych przeciwległych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm;</p> <p>N2a - przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy większej niż 3 cm, ale nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;</p> <p>N2b - mnogie przerzuty w węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;</p> <p>N2c - przerzuty obustronnie lub w węzłach chłonnych przeciwległych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;</p> <p>N3 - przerzuty do węzłów chłonnych o średnicy przekraczającej 6 cm w największym wymiarze.</p>
Rak nosowej części gardła	<p>NI - przerzuty w węźle/węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zlokalizowane powyżej dołu nadobojczykowego;</p> <p>N2 - przerzuty w węźle/węzłach chłonnych po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego lub obustronnie o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zlokalizowane powyżej dołów nadobojczykowych;</p> <p>N3 - przerzuty o średnicy przekraczającej 6 cm w największym wymiarze i/lub zlokalizowane w dołach nadobojczykowych niezależnie od wielkości;</p> <p>N3a - przerzuty o średnicy większej niż 6 cm;</p> <p>N3b - przerzuty do węzłów nadobojczykowych.</p>
Przerzuty odległe - cecha M	<p>Wspólne dla wszystkich lokalizacji. Mx - przerzuty odległe nie są ocenione. MO - przerzuty odległe nieobecne. MI - przerzuty odległe obecne.</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie RCT

Jedyne badanie RCT włączone do opracowania – Bonner (2006) miało charakter wielośrodkowej (73 ośrodki), międzynarodowej (15 państw) próby klinicznej III fazy. W badaniu wzięło udział 424 pacjentów. Randomizację przeprowadzono w oparciu o metodę minimalizacji opisaną przez Pocock i wsp. oraz stratyfikację pacjentów według następujących kryteriów: stan ogólny w skali Karnofsky'ego (60-80 punktów vs 90-100 punktów), zajęcie węzłów chłonnych (NO vs NI+), ocena guza (T1 do T3 vs T4), stosowany schemat radioterapii (concomitant boost vs raz na dobę vs dwa razy na dobę).

Proces randomizacji był efektywny - pacjenci w poszczególnych podgrupach byli porównywalni pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Badanie przeprowadzono przy użyciu analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT -ang. intention-to-treat).

W badaniu nie zastosowano metody podwójnie ślepej próby – w przypadku istotnych klinicznie punktów końcowych badania (w tym: czas kontroli loko-regionalnej, ocena odpowiedzi na leczenie), brak podwójnie ślepej próby może wpływać na otrzymywane wyniki. W celu zapewnienia obiektywności oceny uzyskanych wyników leczenia, uzyskane w trakcie badania dane dotyczące daty wystąpienia nawrotu lub progresji loko-regionalnej, pierwszego udokumentowanego przerzutu odległego oraz wystąpienia guza wtórnego, były oceniane przez niezależnych ekspertów, którzy nie byli poinformowani o leczeniu zastosowanym w poszczególnych przypadkach.

Podsumowując, **RCT Bonner 2006 jest badaniem o umiarkowanej jakości (3 punkty w skali Jadad)**. Jedyne wątpliwości wzbudza brak zastosowania podwójnie ślepej próby.

Badania non-RCT

Dodatkowo zidentyfikowano 5 prospektywnych, niekontrolowanych badań obserwacyjnych, w których analizowano stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (*Alongi 2012, Dattareya 2011, Pryor 2009, Valeriani 2012 i Robert 2001*).

Powyższe badania przeprowadzono w pojedynczych ośrodkach (Włochy, Australia, USA). W badaniu *Dattareya 2011* brak jest danych o liczbie i lokalizacji ośrodków. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu oceniano łącznie w grupie 84 chorych (zakres: od 13 chorych w badaniu *Pryor 2009* do 22 w badaniu *Alongi 2012*). Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. W badaniach brak jest grupy kontrolnej.

3.3.1.5. *Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy*

Przeprowadzono syntezę jakościową dostępnych danych, a wyniki badań zestawiono w formie tabelarycznej. Ponieważ do AKL włączono jedno badanie z randomizacją – nie przeprowadzono metaanalizy. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

RCT Bonner 2006

Wyniki 3-letniej obserwacji:

W grupie pacjentów leczonych terapią łączoną cetuksymab i radioterapią **czas kontroli loko-regionalnej, czas przeżycia oraz czas przeżycia bez progresji** były **istotnie dłuższe** w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie radioterapię (odpowiednio o 9,5 miesiąca, o 19,7 miesiąca oraz o 4,7 miesiąca).

Tabela 15. Mediana czasu punktów końcowych (miesiące) - Bonner 2006

Punkt końcowy	RT	ERT	HR (95% CI)	Wartość p
Kontrola loko-regionalna	14,9	24,4	0,68 (0,52; 0,89)	0,005
Przeżycie ogólne	29,3	49,0	0,74 (0,57; 0,97)	0,03
Przeżycie bez progresji	12,4	17,1	0,70 (0,54; 0,90)	0,006

ERT – cetuksymab z radioterapią, RT – radioterapia

W grupie leczonych cetuksymabem i radioterapią wykazano **istotne statystycznie (IS) różnice** odnośnie częstszego występowania następujących punktów końcowych: **odsetek kontroli loko-regionalnej po 3 latach, odsetek przeżyć po 3 latach** (wynik na granicy IS), **odsetek przeżyć bez progresji po 3 latach oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie** w porównaniu z grupą radioterapii.

Nie wykazano IS różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: kontroli loko-regionalnej po 1. roku i po 2. latach, przeżycia ogólnego po 2 latach, przeżycie bez progresji po 2 latach oraz skumulowanej liczby stwierdzonych przerzutów odległych po 1. roku i 2 latach (najczęstsze to nowotwory płuc i kości) oraz nowotworów wtórnych po 2 latach obserwacji (najczęstsze to nowotwory płuc).

Tabela 16. Skuteczność leczenia w 3-letniej obserwacji - Bonner 2006

Punkt końcowy	Czas obserwacji	RT			ERT			RR (95% CI)	p	NNT
		N	n	%	N	n	%			
Odsetek kontroli loko-regionalna	Po roku	213	117	54,9	211	133	63,0	0,87 (0,74; 1,02)	0,09	-
	Po 2 latach	213	87	40,8	211	106	50,2	0,81 (0,66; 1,00)	0,05	-
	Po 3 latach	213	72	33,8	211	99	46,9	0,72 (0,57; 0,91)	<0,01	7,6 (3,9; 29,6)
Odsetek przeżyć	Po 2 latach	213	117	54,9	211	131	62,1	0,88 (0,75; 1,04)	0,14	-
	Po 3 latach	213	96	45,1	211	116	55,0	0,82 (0,68; 0,99)	0,04	10,1 (4,6; 221,9)
Odsetek przeżyć bez progresji	Po 2 latach	213	79	37,1	211	97	46,0	0,81 (0,64; 1,01)	0,06	-
	Po 3 latach	213	66	31,0	211	89	42,2	0,73 (0,57; 0,95)	0,02	8,9 (4,2; 64,5)
Odpowiedź na leczenie	-	213	136	64	211	156	74	0,86 (0,76; 0,98)	0,03	9,7 (5,6; 67,6)
Przerzuty odległe	1. rok	213	21	10	211	17	8	1,22 (0,66; 2,25)	0,52	-
	2. rok	213	36	17	211	34	16	1,05 (0,68; 1,61)	0,83	-
Wtórne nowotwory	-	213	11	10	211	17	8	0,64 (0,31; 1,34)	0,24	-

ERT – cetuksymab z radioterapią, RT – radioterapia

Wyniki 5-letniej obserwacji

Mediana ogólnego przeżycia w grupie leczonych metodą radioterapii wyniosła 29,3 miesiący (95%CI: 20,6; 41,4), w grupie otrzymujących cetuksymab i radioterapię wyniosła 49,0 miesiący (95%CI: 32,8; 69,5); HR=0,73 (95% CI: 0,56; 0,95); p=0,018. Odsetek przeżyć po 5 latach obserwacji wyniósł odpowiednio 36,2% i 45,5% dla grupy RT i ERT, RR=0,79 (95%CI: 0,63; 1,00); p=0,05 wynik jest na granicy IS.

Tabela 17. Przeżycie ogólne w 5-letniej obserwacji

Punkt końcowy	RT			ERT			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Odsetek przeżyć po 5 latach	213	77	36,2	211	96	45,5	0,79 (0,63; 1,00)	0,05

Dla wyników analizy (mediana czasu kontroli loko-regionalnej oraz przeżycia ogólnego) w **podgrupach pacjentów** podzielonych wg kryteriów zaawansowania zmian nowotworu, ogniska pierwotnego i rodzaju zastosowanej radioterapii **nie wykazano IS**. Wzrost korzyści z zastosowania cetuksymabu z radioterapią w

porównaniu do samej radioterapii zaobserwowano u pacjentów z: pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w części ustnej gardła, z oceną T1-3 zaawansowania guza wg AJCC, poddanych radioterapii przyspieszonej z jednoczasowym podwyższaniem dawki (tzw. *concomitant boost*), z oceną N1-N3 zajęcia węzłów chłonnych wg AJCC, z wysokim stanem zdrowia 90-100 wg Karnofsky'ego, wśród mężczyzn i w wieku <65 lat. W publikacji Bonner 2006 podano, że badanie nie pozwalało na wskazanie IS różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami (*not powered*), dlatego te wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Natomiast w publikacji Bonner 2010 zaobserwowano IS zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w grupie otrzymujących ERT w porównaniu z grupą RT w podgrupach pacjentów: z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w części ustnej gardła, z oceną T1-3 zaawansowania guza wg AJCC, poddanych radioterapii przyspieszonej z jednoczasowym podwyższaniem dawki (*concomitant boost*), z oceną N1-N3 zajęcia węzłów chłonnych wg AJCC, z wysokim wynikiem, 90-100 wg KPS, wśród mężczyzn i w wieku <65 lat.

Należy jednak podkreślić stosunkowo niewielką liczebność badanej populacji oraz typ analizy (**analiza post-hoc**), ogranicza to użyteczność wyników w wyżej wymienionych podgrupach.

Tabela 18. Wyniki leczenia w podgrupach - Bonner 2006

Domena	Radioterapia N=212		Radioterapia i cetuksymab N=207		HR
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Kontrola loko-regionalna [mediana czasu kontroli (miesiące)]					
Ognisko pierwotne	Gardło (część ustna)	23,0	49,0		0,61
	Gardło (część dolna)	11,9	12,9		0,69
	Krtań	10,3	12,5		0,92
Stopień zaawansowania wg AJCC	III	16,2	38,9		0,69
	IV	13,5	20,9		0,73
Przeżycie ogólne [mediana czasu przeżycia (miesiące)]					
Ognisko pierwotne	Gardło (część ustna)	30,3	>66,0		0,62
	Gardło (część dolna)	31,6	32,8		0,87
	Krtań	13,5	13,7		0,94
Stopień zaawansowania wg AJCC	III	42,9	55,2		0,77
	IV	24,2	47,4		0,77
Rodzaj zastosowanej radioterapii	Raz na dobę	15,3	18,9		1,01
	Dwa razy na dobę	53,3	58,9		0,74
	Concomitant Boost	31,0	>66,0		0,64

Ogólnie **jakość życia** początkowo zmniejszała się, następnie wzrastała i w 12 miesiącu obserwacji była porównywalna z wartościami wyjściowymi.

Wyniki badania wykazały **brak IS różnicy** pomiędzy cetuksymabem w połączeniu z radioterapią w porównaniu z samą radioterapią w odniesieniu do oceny funkcjonowania oraz ogólnej oceny zdrowia i jakości życia, **z wyjątkiem najlepszej oceny sprawności fizycznej** ($p=0,03$), w której znamienna różnica wskazywała na wyższą poprawę w grupie cetuksymabu z radioterapią. Dodanie cetuksymabu do radioterapii spowodowało IS **poprawę jakości życia** w porównaniu z samą radioterapią w trakcie 4-tygodniowej obserwacji w 2 testach z 16, za pomocą których dokonywano oceny: **połykania** ($p=0,004$) i **problemów z mową** ($p=0,028$).

Zgodnie z informacjami z publikacji Curran 2007 należy mieć na uwadze, że otrzymane różnice są małe, a wyników tych nie uzyskano przy powtórzeniach lub w trakcie podsumowania analizy, prawdopodobnie wystąpienie takich wyników miało miejsce ze względu na wielokrotność wykonywanych prób (ang. *multiple testing*).

Nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami leczenia odnośnie początkowej i najgorszej oceny uzyskanej w trakcie obserwacji dla kwestionariuszy QLQ-C30 i QQ-H&N35.

Ogólnie analiza jakości życia **nie wykazała negatywnego skutku podawania cetuksymabu**.

Tabela 19. Najlepsze i najgorsze wyniki oceny jakości życia (funkcjonowanie i ogólny stan zdrowia) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30- Curran 2007

Punkty końcowe	Domena	RT (N=212)		ERT (N=207)		Wartość p
		Średnia	SD	Średnia	SD	
Ogólna ocena stanu zdrowia	Najlepsza ocena	67,4	22,20	71,0	22,44	0,10
	Najgorsza ocena	42,2	22,41	44,3	22,98	0,34
Sprawność fizyczna	Najlepsza ocena	83,0	21,51	87,5	17,53	0,03
	Najgorsza ocena	63,1	25,16	65,6	24,23	0,35
Ograniczenia fizyczne	Najlepsza ocena	80,2	27,44	83,2	25,55	0,24
	Najgorsza ocena	48,1	31,72	47,0	34,07	0,71
Ograniczenia emocjonalne	Najlepsza ocena	79,1	23,37	81,9	19,43	0,46
	Najgorsza ocena	53,3	28,83	56,9	27,40	0,38
Funkcje poznawcze	Najlepsza ocena	86,6	20,82	89,0	19,01	0,27
	Najgorsza ocena	66,5	27,29	67,1	27,67	0,80
Funkcjonowanie społeczne	Najlepsza ocena	82,0	26,36	82,5	24,32	0,83
	Najgorsza ocena	54,1	33,05	51,7	32,17	0,41

Ocena przeżywalności w subpopulacjach pacjentów różniących się początkową ogólną oceną stanu zdrowia i jakością życia wykazała, że wśród osób z wyższą oceną początkową przeżywalność była IS wyższa w porównaniu z tą wśród osób z niską oceną początkową (brak/nieosiągnięta mediana czasu przeżycia vs 18 miesięcy, $p < 0,001$).

Tabela 20. Średnia zmiana w różnych skalach oceny jakości życia w odniesieniu do najgorszej oceny uzyskanej w trakcie obserwacji- Curran 2007

Skala oceny	RT (N=212)		ERT (N=207)		Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Męczliwość	27,9	28,86	29,7	28,52	0,64
Mdłości i wymioty	19,7	27,41	20,9	28,06	0,78
Ból QLQ-C30	22,0	34,59	22,1	34,07	0,80
Ból QLQ-H&N35	27,4	30,52	25,8	31,84	0,66
Połykanie	35,1	32,28	34,2	31,23	0,79
Problemy sensoryczne	39,5	29,59	41,3	31,04	0,60
Problemy związane z mową	21,8	27,87	23,3	30,19	0,62
Problemy z jedzeniem wśród innych	33,3	33,94	34,4	32,59	0,63
Problemy z funkcjonowaniem społecznym	16,6	25,27	20,1	25,83	0,47
Zmniejszona aktywność seksualna	28,6	39,38	26,3	35,07	0,57

Czterech pacjentów randomizowanych do badania nie otrzymało ani jednego kursu terapii. Trzech pacjentów przerwało leczenie po pierwszej dawce cetuksymabu i nie otrzymało ani jednego kursu radioterapii. W sumie 208 osób otrzymało cetuksymab, z czego około 90% otrzymało zaplanowaną dawkę leku. Nie odnotowano IS różnic w wielkości dawek promieniowania podanych pacjentom w obu badanych grupach.

Tabela 21. Rzeczywiste dawki radioterapii w badanych grupach - Bonner 2006

Rodzaj zastosowanej terapii	RT	ERT
Raz na dobę	67,5 Gy	70,0 Gy
Dwa razy na dobę	74,2 Gy	74,4 Gy
Concomitant Boost	71,2 Gy	72,0 Gy

Badania obserwacyjne

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej raportowano w badaniach Pryor 2009, Valeriani 2012, Robert 2001 i Dattareya 2011.

W badaniu Pryor 2009 dane dotyczące skuteczności po 12 tygodniach leczenia były dostępne dla 9 chorych, wśród których całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 7 pacjentów (78%).

W badaniu Valeriani 2012 mediana czasu obserwacji wynosiła 9,7 miesiąca. Po tym czasie 11/13 pacjentów uzyskało całkowitą miejscową odpowiedź na leczenie, a następnie u dwóch z nich zaobserwowano nawrót choroby w miejscu pierwotnym, a u jednego z pacjentów przerzuty do płuc. Zaobserwowano jeden zgon z powodu progresji choroby po częściowej odpowiedzi na leczenie i jeden zgon z innej przyczyny.

W badaniu Dattareya 2011 odpowiedź na leczenie uzyskało 68,4% pacjentów, w tym 21,1% uzyskało pełną odpowiedź na leczenie, a 47,4% uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Przeżycie całkowite w 2-letniej obserwacji obserwowano u ponad 84% pacjentów. Progresję choroby zaobserwowano u 2 pacjentów (10,5%). Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w tabeli.

Tabela 22. Wyniki oceny skuteczności w badaniu Dattareya 2011

	Odsetek pełnej odpowiedzi na leczenie	Odsetek częściowej odpowiedzi na leczenie	Odsetek odpowiedzi na leczenie	Stabilna choroba	Progresja choroby	Odsetek kontroli choroby	Przeżycie całkowite (2 lata obserwacji)
N=19	4 (21,1)	9 (47,4)	13 (68,4)	4 (21,1)	2 (10,5)	17 (89,5)	16 (84,2)

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie w zależności od ogniska pierwotnego w badaniu Dattareya 2011

	Odpowiedź na leczenie w zależności od ogniska pierwotnego							
	Część ustna gardła		Jama ustna		Krtkań		Część krtaniowa gardła	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Pełna odpowiedź	12	3 (25,0)	4	1 (25,0)	2	0(0)	1	0(0)
Częściowa odpowiedź	12	4 (33,3)	4	2 (50,0)	2	2 (100)	1	1 (100)
Stabilna choroba	12	2 (16,7)	4	1 (25,0)	2	0(0)	1	0(0)

W badaniu Robert 2001 tylko 3 pacjentów było leczonych schematem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (cetuksymab raz w tygodniu w dawce początkowej 400 mg/m² powierzchni ciała, a następnie w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała). Dwóch pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a trzeci chory - odpowiedź częściową.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie randomizowane (Bonner 2006)

Czterech pacjentów otrzymujących cetuksymab przerwało leczenie z powodu nadwrażliwości po wstrzyknięciu dawki testowej lub pierwszej dawki leku. 9 pacjentów zrezygnowało z leczenia niniejszą substancją czynną, w tym 8 – z powodu wystąpienia wysypki skórnej o charakterze trądziku w 3. stopniu nasilenia wg CTC. U mniej niż 5% chorych konieczna była redukcja dawki cetuksymabu, a u 14% – leczenie było opóźnione o ≥4 dni najczęściej w wyniku wystąpienia wysypki skórnej.

Po 3-letniej obserwacji działaniami niepożądanymi (DN) **występującymi IS częściej w grupie cetuksymabu z radioterapią** niż w grupie z samą radioterapią były: **wysypka skórna o charakterze trądziku, DN związane z wstrzyknięciem leku** oraz **anemia** zarówno we wszystkich stopniach nasilenia, jak i 3-5 stopniu nasilenia wg CTC, a także **utrata masy ciała, nudności, gorączka, ból głowy, świąd** oraz **dreszcze** we wszystkich stopniach nasilenia.

Pozostałe ww. DN, w tym także poważne działania charakterystyczne dla radioterapii (dotyczące najczęściej: przelyku, gruczołów ślinowych, krtani, błon śluzowych, tkanki podskórnej, kości oraz skóry) występowały z podobną częstością w obu grupach leczenia.

Tabela 24. Ostre DN występujące u ≥10% pacjentów z każdej grupy leczenia w 3-letniej obserwacji-Curran 2007

Działanie niepożądane	RT (N=212)	ERT (N=208)	Wartość p
	Nasilenie wszystkich stopni – n* (%)		
Zapalenie błon śluzowych	199 (94)	193 (93)	0,84
Wysypka trądzikowa	21 (10)	181(87)	<0,001
Zapalenie popromienne skóry	191 (90)	179 (86)	0,24
Utrata masy ciała	153 (72)	175 (84)	0,005
Suchość ust	151 (71)	150 (72)	0,83
Dysfagia	134 (63)	135 (65)	0,68
Astenia	104 (49)	116 (56)	0,17
Nudności	78 (37)	102 (49)	0,02
Zaparcia	64 (30)	73 (35)	0,35

Działanie niepożądane	RT (N =212)	ERT (N=208)	Wartość p
	Nasilenie wszystkich stopni – n* (%)		
Zmiana smaku	59 (28)	60 (29)	0,83
Wymioty	49 (23)	60 (29)	0,18
Ból	59 (28)	58 (28)	1,00
Anoreksja	49 (23)	56 (27)	0,26
Gorączka	28 (13)	56 (26)	0,001
Zapalenie gardła	4 (19)	56 (26)	0,10
Odwodnienie	40 (19)	52 (25)	0,16
Grzybica	47 (22)	42 (20)	0,63
Kaszel	40 (19)	42 (20)	1,00
Zmiana głosu	47 (22)	40 (19)	0,47
Biegunka	28 (13)	40 (19)	0,11
Ból głowy	17 (8)	40 (19)	0,001
Świąd	8 (4)	33 (16)	<0,001
Reakcja na wstrzyknięcie	4 (2)	31 (15)	<0,001
Bezsenność	30 (14)	31 (15)	0,89
Dyspepsja	19 (9)	29 (14)	0,13
Zwiększone odpluwanie	32 (15)	27 (13)	0,78
Infekcje	19 (9)	27 (13)	0,28
Lęki	19 (9)	23 (11)	0,75
Dreszcze	11 (5)	23 (11)	0,03
Anemia	28 (13)	6 (3)	<0,001

Pogrubioną czcionką zaznaczono punkty końcowe oraz ich wyniki, dla których wykazano istotność statystyczną, * wartości wyliczone przez autorów AEK.

Po 5-letniej obserwacji DN **występującymi zmiennie częściej w grupie cetuksymabu z radioterapią** niż w grupie z samą radioterapią były: **wysypka trądzikowa** zarówno we wszystkich stopniach nasilenia, jak i 3-4 stopniu nasilenia wg COSTAR, **reakcje skórne** w 3-4 stopniu nasilenia oraz **reakcje na wstrzyknięcie** we wszystkich stopniach nasilenia. W pozostałych ww. DN (wszystkie stopnie nasilenia, 3-4 stopień nasilenia oraz oddzielnie 4 stopień nasilenia) nie wykazano różnic IS.

Tabela 25. Najczęstsze DN w 5-letniej obserwacji- Bonner 2010

Działanie niepożądane	RT N =212	ERT N=208	Wartość p*	RT N =212	ERT N=208	Wartość p*
	Nasilenie wszystkich stopni – n* (%)			Nasilenie stopnia 3-4 – n* (%)		
Reakcje skórne	200 (94,3)	204 (98,1)	0,05	45 (21,2)	73 (35,1)	0,02
Zapalenie błon śluzowych/ jamy ustnej	199 (93,9)	194 (93,3)	0,80	110 (51,9)	116 (55,8)	0,43
Dysfagia	134 (63,2)	136 (65,4)	0,64	63 (29,7)	54 (26)	0,39
Suchość jamy ustnej	150 (70,8)	150 (72,1)	0,76	6 (2,8)	10 (4,8)	0,30
Wysypka trądzikowa	21 (9,9)	174 (83,7)	<0,001	3 (1,4)	35 (16,8)	<0,001
Reakcje na wstrzyknięcie	4 (1,9)	32 (15,4)	<0,001	0 (0)	6 (2,9)	0,08

Pogrubioną czcionką zaznaczono punkty końcowe oraz ich wyniki, dla których wykazano istotność statystyczną, * wartości wyliczone przez autorów AEK.

Badanie obserwacyjne

Bezpieczeństwo leczenia oceniano we wszystkich 5 włączonych do analizy badaniach niekontrolowanych.

W badaniu Alongi 2012 odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej stopnia <2. wynosił 45%, podobnie jak odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej stopnia 3. Dysfagia stopnia <2. i 3. wystąpiła odpowiednio u 63% i 14% chorych. Toksyczność hematologiczną zaobserwowano u 18% chorych, a toksyczność skórą u 90% pacjentów.

W badaniu Pryor 2009 raportowano wysypkę trądzikową (stopnia >3. u 46% chorych), zapalenie skóry (stopnia 3. u 62% chorych i stopnia 4. u 15% chorych), zapalenie błony śluzowej (stopnia 4. u 77% chorych)

i dysfagię (stopnia 4. u 54% chorych). W badaniu Pryor 2009 trzech chorych wymagało żywienia dojelitowego przed rozpoczęciem leczenia ze względu na dysfagię i utratę wagi. Dodatkowo 4 pacjentów wymagało żywienia dojelitowego podczas terapii w związku ze znaczną dysfagią i zapaleniem błony śluzowej.

W badaniu Dattareya 2011 nie wystąpiły DN stopnia 3. i 4. Zapalenie skóry stopnia 1.-2. wystąpiło u 42% chorych, a zapalenie błony śluzowej stopnia 1.-2. u 58% chorych. Dodatkowo raportowano pigmentację popromienną (10,5%) i suche złuszczenie naskórka (10,5%).

W badaniu Valeriani 2012 zapalenie skóry stopnia 1. wystąpiło u 4 chorych (28%), stopnia 2. u 5 (36%), a stopnia 3. u 4 pacjentów (28%). U jednego pacjenta wystąpiła martwica skóry twarzy. Wysypka trądzikową wystąpiła u wszystkich pacjentów (w tym u 3 chorych w stopniu 1., u 7 w stopniu 2. i u 4 chorych w stopniu 3.). Dwoch pacjentów wymagało hospitalizacji z powodu toksyczności skórnej. Zapalenie błony śluzowej stopnia 2. wystąpiło u 7 chorych (50%), stopnia 3. u 6 pacjentów (43%), a stopnia 4. u 1 chorego (7%). Mediana spadku masy ciała wynosiła 3% (zakres: 0-17%). Dysfagię stopnia 3. zgłaszało 3 chorych.

W badaniu Robert 2001 zapalenie błony śluzowej stopnia 2. wystąpiło u 33% pacjentów, a stopnia 3. u 67%. Wszyscy pacjenci zgłaszali toksyczność skórą, suchość w ustach i bolesne przełykanie.

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa w badaniach Pryor 2009, Alongi 2012, Dattareya 2011

Działania niepożądane (st.)	Pryor 2009	Alongi 2012	Dattareya 2011	Valeriani 2012	Robert 2001
	Cetuksymab/RT n=13	Cetuksymab/VMAT-SIB n=22	Cetuksymab/RT N=19	Cetuksymab / RT N=14	Cetuksymab/ RT N=3
Wysypka trądzikowa, n (%)					
st.0	2(15)	-	-	-	-
st. 1-2	5(38)	-	-	-	-
st>3	6(46)	-	-	8(56)	-
Zapalenie skóry, n (%)					
st. 1	-	-	7 (36,8)	4 (28)*	-
st. 2	-	-	1 (5,3)	5 (36)*	-
st. 1-2	3(23)	-	-	9 (64)*	-
st. 3	8(62)	-	-	4 (28)*	-
st.4	2(15)	-	-	1(8)*	-
st>3	-	-	-	5 (34)*	-
Zapalenie błony śluzowej, n (%)					
st. 1	-	-	10 (52,6)	0(0)	0(0)
st.2	-	-	1 (5,3)	7(50)	1(33)
st.<2	3(23)	10 (45)	-	7(50)	1(33)
st. 3	10 (77)	10 (45)	-	6(43)	2(67)
st>3	-	-	-	7(50)	2(67)
Dysfagia, n (%)					
st.<2	6(46)	14 (63)	-	-	-
st. 3	7(54)	3(14)	-	3 (21) - st. >3	-
Toksyczność hematologiczna, n (%)					
-	-	4(18)	-	-	-
Toksyczność skórna, n (%)					
-	-	20 (90)	-	-	3 (100)
Pigmentacja popromienna, n (%)					
-	-	-	2 (10,5)	-	-
Suchość złuszczenie naskórka, n (%)					
-	-	-	2 (10,5)	-	-
Suchość w ustach, st. <2, n (%)					
-	-	-	-	-	3 (100)
Bolesne połykanie, st. 3, n (%)					
-	-	-	-	-	3 (100)

* Toksyczność skórna

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Erbitux®

Głównymi DN cetuksymabu są **reakcje skórne**, które występują u ponad 80% pacjentów (tj.: wysypki podobne do trądziku i (lub) rzadziej świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie lub zaburzenia paznokci, np. zanokcica), **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 (tj.: gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub duszność) i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów (tj.: skurcz oskrzeli, pokrzywka, zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, utrata przytomności lub wstrząs), w rzadkich przypadkach ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) występowała dusznica bolesna, zawał serca lub zatrzymanie serca.

Tabela 27. Częstość występowania DN wg ChPL – Erbitux®

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbýt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Nieznana
<ul style="list-style-type: none"> hipomagnezemia; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, fosfataza zasadowa); reakcje skórne; łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; łagodne lub umiarkowane zapalenie błon śluzowych (mogące prowadzić do krwawienia z nosa). 	<ul style="list-style-type: none"> odwodnienie (w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej), hipokalcemia, jadłowstręt (mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała); ból głowy; zapalenie spojówek; biegunka, nudności, wymioty; ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zmęczenie. 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie powiek, zapalenie rogówki; zakrzepica żył głębokich; zator tętnicy płucnej. 	<ul style="list-style-type: none"> jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; nadkażenia zmian skórnych (mogące prowadzić do powikłań, np. zapalenia tkanki łącznej, róży lub kończących się zgonem, gronkowcowego zespołu oparzonej skóry lub posocznicy).

W grupie osób stosujących cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego współczynnika powikłań wywołanych zakażeniami (tj. neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica), w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią. Po zastosowaniu cetuksymabu w skojarzeniu z fluoropirymidynami częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stopa (erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirymidyn.

Dodatkowe DN podczas leczenia skojarzonego z miejscową radioterapią okolicy głowy i szyi były typowe dla radioterapii (tj.: zapalenie błon śluzowych, popromienne zapalenie skóry, utrudnione połykanie lub leukopenia, głównie w postaci niedoboru limfocytów).

W badaniu Bonner częstości występowania ciężkiego ostrego popromiennego zapalenia skóry i błon śluzowych oraz opóźnionych zdarzeń związanych z radioterapią były nieco większe u pacjentów leczonych ERT niż podczas stosowania RT.

Informacje związane ze stosowaniem cetuksymabu z radioterapią

W prospektywnym jednośrodkowym badaniu Pryor 2009 obejmującym 13 pacjentów z miejscowym RPGS (III/IVa,b stopień zaawansowania) leczonych cetuksymabem z radioterapią zanotowano: u 10 pacjentów **reakcje skórne** ≥ 3 stopnia (do czasu zakończenia leczenia), u 2 – reakcje 4 stopnia (głębokie owrzodzenia i spontaniczne krwawienia wg CTC), u 11 – **wysypkę trądzikową** (w tym u 6 – stopnia 3), u 12 – **ostre reakcje skórne** (bez blizn), u 10 – **zapalenie błony śluzowej stopnia 3**, a u 3 – stopnia 2, 4 – potrzebowało **karmienia wewnętrznego** z powodu zapalenia błony śluzowej i dysfagii (w tym 3 wymagało tego typu karmienia przed rozpoczęciem leczenia).

Źródło: Pryor 2009

W retrospektywnym jednośrodkowym badaniu Walsh 2011 obejmującym 33 pacjentów z miejscowym RPGS (III/IVa stopień zaawansowania), porównywano tolerancję i toksyczność cetuksymabu (CTX) i radioterapii (RT), w stosunku do dotychczasowej konwencjonalnej metody- RT i cisplatyna (CDDP). W grupie pacjentów leczonych cetuksymabem z radioterapią zanotowano istotnie większą toksyczność (u 25

pacjentów **zapalenie błon śluzowych jamy ustnej** ≥ 3 stopnia ($p = 0.014$), u 21 – **popromienne zapalenie skóry** ≥ 3 stopnia ($p = 0.0004$) a u 14 – **utratę masy ciała** $\geq 10\%$ ($p = 0.03$)

Źródło: Walsh 2011

W retrospektywnym badaniu Dequanter 2010 obejmującym 20 pacjentów z miejscowym RPGS (III/IV stopień zaawansowania) leczonych cetuksymabem z radioterapią zaobserwowano, że w 11 przypadkach wystąpiły **działania niepożądane związane ze skórą** 2-4 stopnia. U 95% pacjentów wysypka związana z cetuksymabem pojawiła się w 35 dniu od rozpoczęcia leczenia. W okresie obserwacji 17 pacjentów zmarło.

Źródło: Dequanter 2010

W retrospektywnym jednoośrodkowym badaniu Jensen 2010 obejmującym 73 pacjentów (51 pacjentów otrzymywało ETR jako leczenie pierwotne, w tym pacjenci z miejscowym nawrotem bez wcześniejszego leczenia radioterapią i 22 – z nawrotem choroby po radioterapii) w III/IV stadium zaawansowania lub nawracającym RPGS, którzy otrzymywali radioterapię z cetuksymabem zanotowano: u 3 pacjentów **reakcje alergiczne** 3 stopnia **na cetuksymab** w czasie 1. ekspozycji (leczenie cetuksymabem przerwano), u 6 – **wysypkę trądzikową** 3 stopnia (u 3 osób przerwano leczenie cetuksymabem), u 5 – **pogorszenie ogólnego stanu zdrowia** (leczenie cetuksymabem przerwano). Nie zaobserwowano zmian skórnych 4 lub 5 stopnia. 3 pacjentów zmarło z powodu krwawień nowotworowych wskutek progresji choroby.

Źródło: Jensen 2010

Informacje związane ze stosowaniem cetuksymabu

Wg metaanalizy Cao 2010 leczenie oparte na cetuksymabie jest związane z istotnym **ryzykiem hipomagnezemii**. Włączone do niniejszej metaanalizy RCT obejmowały stosowanie cetuksymabu w raku głowy i szyi (schematy chemioterapii z cetuksymabem), jelita grubego i niedrobnokomórkowym raku płuc.

Tabela 28. Skumulowane wyniki dotyczące częstości występowania hipomagnezemii

Analizowany punkt końcowy	Liczba badań	Grupa leczona cetuksymabem (n/N)	Grupa leczona bez cetuksymabu (n/N)	OR [95% CI] (heterogeniczność)
hipomagnezemia 3 i 4 stopnia	6 RCT	48/1 426	6/1 357	5,31 [2,31;12,20], ($p=0,652$, $I^2=0\%$)
hipomagnezemia wszystkich stopni	4 RCT	338/1 149	97/1 084	4,75 [3,661; 6,18] ($p=0,258$, $I^2 =25.52\%$)

Źródło: Cao 2010

Zgodnie z informacjami z Prescrire z 2010 r. cetuksymab należy do leków z „*androgenic activity*”, dlatego może powodować **wysypkę o charakterze trądziku**. Wg danych z 2006 r. wstrzyknięcie jest związane z reakcją nadwrażliwości, a cetuksymab jest toksyczny w stosunku do komórek nabłonkowych, prowadząc do **zaburzeń skórnych** (np. trądziku) u 90% pacjentów, a także do **śródmiaższowego zapalenia płuc**.

Źródło: Prescrire

Wg danych hiszpańskich z 2009 r. cetuksymab należy do leków mogących wywoływać następujące działania niepożądane: **biegunkę, nefrotoksyczność, toksyczność płucną, toksyczności oka, choroby paznokci (onicopaties), wysypkę trądzikową/zapalenie mieszków włosowych, suchą skórę (xerosis)**.

Źródło: Wg danych hiszpańskich

Według informacji z MHRA produkt leczniczy Eribitux[®] wyłączono spod intensywnego nadzoru w marcu 2010 r.

Źródło: MHRA 2010

Na stronie MHRA w *Drug Analysis Print* obejmującym okres od 01.07.1963 r. do 10.05.2011 r. (należy zaznaczyć, że najwcześniejsze działanie zgłoszono w dniu 28.06.2004 r.), odnotowano 118 raportów dotyczących 279 działań niepożądanych oraz 12 raportów dotyczących 12 śmiertelnych działań niepożądanych prawdopodobnie występujących po podaniu cetuksymabu. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane wg SOC zgłoszone przez medyków i pacjentów.

Tabela 29. DN zanotowane po podaniu cetuksymabu w okresie 28.06.2004-10.05.2011 r.

Działania niepożądane wg SOC	Poszczególne działania niepożądane (liczba przypadków)
Zaburzenia krwi	Wszystkie (10): neutropenia (8), anemia (2) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia serca	Wszystkie (7): częstoskurcz komorowy (2), niewydolność serca (1), zawał mięśnia sercowego (1), niewydolność lewej komory serca (1), tachykardia (1), częstoskurcz nadkomorowy (1) Śmiertelne (2): zawał mięśnia sercowego (1), niewydolność lewej komory serca (1)
Choroby wrodzone	Wszystkie (1): choroba von Willebranda (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia endokrynologiczne	Wszystkie (1): niedoczynność tarczycy (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia oczu	Wszystkie (7): zapalenie spojówek (2), zaćmienie przejściowe wzroku (<i>amaurosis fugax</i>) (1), zaćma (1), zwiększone łzawienie (1), światłowstręt (1), nieostre widzenie (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Wszystkie (33): biegunka (10), nudności (5), wymioty (3), smoliste stolce (2), ból w podbrzuszu (2), zapalenie otrzewnej (2), zapalenie jelita grubego (1), ból w nadbrzuszu (1), refluks żołądkowy (1), niedokrwienie jelit (1), perforacja jelit (1), niedobór śliny (<i>aptyalism</i>) (1), perforacja wrzodu żołądka (1), zapalenie jamy ustnej (1) Śmiertelne (1): zapalenie otrzewnej (1)
Zaburzenia ogólne	Wszystkie (27): zapalenie błony śluzowej (6), gorączka (4), dreszcze (4), dyskomfort w klatce piersiowej (3), progresja choroby (3), objawy grypopodobne (1), śmierć (1), zakrzepica w urzędzeniu (1), złe samopoczucie (1), ból w klatce piersiowej (1), dyskomfort (1), ból (1) Śmiertelne (4): progresja choroby (3), śmierć (1)
Zaburzenia czynności wątroby	Wszystkie (1): poszerzenie dróg żółciowych (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia układu immunologicznego	Wszystkie (13): reakcja anafilaktyczna (6), nadwrażliwość (5), wstrząs anafilaktyczny (1), reakcja nadwrażliwości typu III (kompleks immunologiczny) (1) Śmiertelne (0): -
Zakażenia	Wszystkie (14): zapalenie płuc (2), grzybice układowe (1), urządzenie związane z zakażeniem (1), zlokalizowane zakażenie (1), posocznicy w przebiegu neutropenii (1), czyrak (1), zanokcica (1), wysypka kropkowa (1), zakażenie skóry (1), bakteriemia gronkowcowa (1), zakażenia gronkowcowe (1), zakażenie skóry gronkowcem (1), zapalenie naczyń chłonnych (1) Śmiertelne (0): -
Urazy	Wszystkie (25): popromienne uszkodzenie skóry (12), reakcje związane z infuzją (7), krwiak podtwardówkowy (2), uszkodzenia nerwów (1), upadek (1), uszkodzenie skóry (<i>laceration</i>) (1), złamania nadgarstka (1) Śmiertelne (0): -
Badania	Wszystkie (12): spadek magnezu we krwi (2), wzrost kreatyniny we krwi (2), wzrost częstości akcji serca (1), nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej (1), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (1), wzrost temperatury ciała (1), spadek masy ciała (1), spadek erytrocytów (1), wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (1), podwyższone ciśnienie krwi (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia metaboliczne	Wszystkie (5): hipoglikemia (2), hipomagnezemia (2), hipokaliemia (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia mięśni i tkanki łącznej	Wszystkie (5): skurcze mięśni (2), bóle (1), osłabienie mięśni (1), ból szyi (1) Śmiertelne (0): -
Nowotwory	Wszystkie (3): nowotwór z przerzutami (1), krwotok guza (1), perforacji guza (1) Śmiertelne (0): -

Zaburzenia układu nerwowego	Wszystkie (23): ból głowy (4), neuropatia obwodowa (3), drgawki (2), letarg (2), zawroty głowy (2), niedokrwienie mózgu (1), udar mózgu (1), krwotok (1), afazja (1), encefalopatia (1), migrena (1), płaczliwość (1), pieczenie (1), objaw Lhermitte'a (1), paraliż fałd głosowych (1)
	Śmiertelne (0): -
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wszystkie (2): nefropatia (1), ostra niewydolność nerek (1)
	Śmiertelne (1): ostra niewydolność nerek (1)
Zaburzenia oddechowe	Wszystkie (21): zatorowość płucna (4), zachłystowe zapalenia płuc (3), śródmiąższowe choroby płuc (3), duszność (1), duszność wysiłkowa (1), przyspieszony oddech (1), astma (1), świszczący oddech (1), kaszel (1), zapalenie płuc (1), zespół ostrej niewydolności oddechowej (1), niewydolność oddechowa (1), zwiększone wydzielanie w drogach oddechowych górnych (1), ucisk w gardle (1)
	Śmiertelne (4): zachłystowe zapalenia płuc (2), śródmiąższowe choroby płuc (2)
Choroby skóry	Wszystkie (61): wysypka (12), wysypka trądzikopodobna (9), odczyny skórne (8), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (7), rumień (3), złuszczenie skóry (3), świąd (3), łysienie (2), suchość skóry (2), trądzik różowaty (2), <i>madarosis</i> (1), zespół Stevensa-Johnsona (1), trądzik (1), ból skóry (1), zmiany skórne (1), toksyczności skóry (1), obrzęk twarzy (1), wyprysk (<i>eczema</i>) (1), zaburzenia włosów (1), owrzodzenie skóry (1)
	Śmiertelne (0): -
Procedury chirurgiczne i medyczne	Wszystkie (1): operacja (1)
	Śmiertelne (0): -
Zaburzenia naczyniowe	Wszystkie (7): czerwienienie się (3), zakrzepica żył głębokich (2), zakrzepica tętnicza (1), nadciśnienie (1)
	Śmiertelne (0): -

Źródło: MHRA

Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA

Komunikat Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) z dn. 29.11.2012. Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Według PRAC podmiot odpowiedzialny dla produktu Erbitux powinien przesłać analizę wszystkich przypadków zespołu uwalniania cytokin. Analiza ta powinna być uwzględniona w kolejnym raporcie PSUR.

Źródło: EMA

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), Food and Drug Administration (FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cetuksymabu. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania ww. stron: 12.06.2013 r.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 30. Opublikowane analizy ekonomiczne

Author	Year	Country	Population
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie efektywności kosztów zastosowania inhibitora EGFR – Erbitux® (cetuksymab) w połączeniu z radioterapią w porównaniu do samej radioterapii u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem głowy i szyi (SCCHN - ang. squamous cell carcinoma of the head and neck), którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Technika analityczna

Analiza kosztów – użyteczności i kosztów – efektywności
 PLN/ (LYG) dodatkowe lata życia
 PLN/ (QALY) dodatkowe lata życia skorygowane o jakość
 PLN/ (PFSYG) dodatkowe lata życia bez progresji choroby

Porównywane interwencje

Erbitux (cetuksymab) + radioterapia vs radioterapia (na podstawie publikacji Bonner et al. 2006 i 2010)
Cetuksymab: Erbitux® podawany jest 1x/tydz. Początkowa wysycająca dawka wynosi 400 mg/m² (podanie dożylnie 7 dni przed planowanym rozpoczęciem radioterapii). Kolejne dawki wynoszą 250 mg/m² i.v. co tydzień aż do zakończenia radioterapii (łącznie pacjent otrzyma 6 lub 7 podań cetuksymabu w zależności od rodzaju radioterapii, nie licząc dawki indukcyjnej). W grupie otrzymującej Erbitux radioterapię rozpoczęto w 2. tygodniu badania.

Radioterapia:

Tabela 31. Uwzględnione schematy radioterapii

Schemat	Liczba frakcji	Całkowita dawka	Czas trwania
1x/dobę	35	70 Gy	2,0 Gy/frakcję, 5 frakcji/tydz. przez 7 tyg.
Concomitant boost	42	72 Gy	6 tyg.
2x/dobę	60-64	72,0-76,8 Gy	1,2 Gy/frakcję, 10 frakcji/tydz. przez 6-6,5 tyg.

Concomitant boost była stosowana przez 3,6 tyg raz na dobę i 2,4 tyg. dwa razy na dobę;

Perspektywa oraz horyzont czasowy analizy: przyjęto perspektywę płatnika za usługi zdrowotne (NFZ) oraz [redacted]

Dyskontowanie Koszty i efekty zdrowotne pojawiające się po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia poddano dyskontowaniu odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5% w skali roku.

Koszty: uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich: radioterapia, podania i koszt Erbitux, leczenia DN (wysypka i rumień, anemia, odwodnienie, suchość ust, gorączka neutropeniczna, gorączka lub infekcje, leukopenia, zapalenie błony śluzowej, przyzębia oraz dysfagia, nudności i wymioty, zapalenie po promienne skóry, trombocytopenia, utrata masy ciała) badania obrazowe, rutynowe badania kontrolne ([redacted] dodatkowe procedury terapeutyczne, opieka paliatywna/procedury ratujące życie [redacted])

Źródła danych kosztowych: [redacted]

Model

Tabela 32. Stany zdrowia i ich użyteczności uwzględnione w modelu (wg Tabeli 17 z AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny)

Stan zdrowia		Wskaźnik użyteczności	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W analizie ekonomicznej przedstawiono trzy scenariusze, w każdym z scenariuszy przyjęto następujące założenia dotyczące przeprowadzonych obliczeń:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono

Analiza wrażliwości

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	?	Należy zauważyć, iż populację docelową w AE określono jako pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni przy pomocy chemioterapii (str. 7 AE), a następnie jako pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem szyi i głowy, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny (str. 14, 18 AE).
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Związku z wykorzystaniem tylko badania Bonner et al. w analizie ekonomicznej, należy założyć że populacja w analizie ekonomicznej jest tożsama z

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		populacją opisaną w badaniu Bonner et al. (tj. populacją pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi). Porównując populację z badania Bonner et al. z populacją z opisu wnioskowanego programu lekowego, należy stwierdzić, że nie są zgodne. W programie lekowym populacja obejmuje pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi z potwierdzonym przeciwskazaniem do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny, natomiast kryteria włączenia do badania Bonner et al. nie były ograniczone do pacjentów z przeciwskazaniem do chemioterapii
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	tak	
Czy określono perspektywę analizy?	tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	tak	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Analiza ekonomiczna **spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań**, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy ekonomicznej odnalezione przez analityków

Populacja uwzględniona w analizie:

Produkt Erbitux® jest wskazany w leczeniu pacjentów z SCCHN w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie. Jakkolwiek AE wykonano w oparciu o wyniki RCT (Bonner 2006) – obejmujące pacjentów z SCCHN w obrębie części ustnej gardła, krtaniowej części gardła i krtani, bez określenia występowania lub braku przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny, stwierdzono, iż dotyczy ona populacji **pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny**. Zgodnie z informacją z raportu ERG dla NICE, wg podmiotu odpowiedzialnego nie była możliwa ocena wyników dla subpopulacji zgodnej z celem analizy ze względu na niską liczebność

Należy zauważyć, iż populację docelową w AE określono jako pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni przy pomocy chemioterapii (str. 7 AE), a następnie jako pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem szyi i głowy, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny (str. 14, 18 AE).

Pomimo przyjęcia powyższych założeń dotyczących obecności przeciwwskazań do **zastosowania cisplatyny** w ramach oszacowania **kosztu opieki paliatywnej i terapii ratującej** (tab. 16 z AE podmiotu odpowiedzialnego) uwzględniono koszt chemioterapii paliatywnej oszacowany „na podstawie założenia terapii cisplatyną w dawce 100 mg/m² (...) w 3 cyklach leczenia”.

Użyteczności stanów zdrowia:

Ze względu na brak pomiaru jakości życia z uwzględnieniem preferencji w RCT Bonner et al. (zastosowano skale EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ H&N35) podmiot odpowiedzialny przeprowadził dodatkowe badanie w celu uzyskania danych dotyczących użyteczności. W AE nie omówiono szczegółowo jego metodologii. Jako źródło podano „materiały złożone do SMC (*Scottish Medicines Consortium*). Autor: Jeremy White, *Market Development Manager*, w firmie Merck KGaA”. Nie przedłożono ich w załączeniu do przekazanej AE, pomimo zamieszczenia takiej informacji.

Podano, iż „

[redacted]. Należy zauważyć, iż zgodnie z informacjami z raportu ERG dla NICE uwzględniono stany zdrowotne, które pozwalały różnicować interwencję badaną i kontrolną, jednakże nie są jasne metody ich wyodrębnienia. Wg ERG metody te identyfikowały działania niepożądane różniące następujące interwencje: cetuksymab + radioterapia oraz radioterapia + cisplatyna, co mogło doprowadzić do nieuwzględnienia istotnych działań niepożądanych.

W analizie ekonomicznej koszt radioterapii został niedoszacowany:

Zgodnie z zaakceptowanym opisem programu 2.3 „Konieczne jest stosowanie standardowej radioterapii 3D konformalnej lub napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT)” dodatkowo według PUO 2011 „Najbardziej zaawansowaną formą konformalnej RTH jest napromienianie z modulacją intensywności dawki (IMRT, intensity modulated radiotherapy), które ze względu na swoje zalety (lepsza ochrona tkanek zdrowych, możliwość równoczesnego podwyższania dawki w części napromienianej objętości) powinno być rozpowszechnione”.

Działania niepożądane

Uwzględnione działania niepożądane (wysypka i rumień, anemia, odwodnienie, suchość ust, gorączka neutropeniczna, gorączka lub infekcja, leukopenia, zapalenie błony śluzowej, przyzębia oraz dysfagia, nudności i wymioty, zapalenie popromienne skóry, trombocytopenia, utrata masy ciała) „

Inne

Wykorzystano opinię panelu ekspertów z 2006 r. – dane te mogły ulec dużym zmianom.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ERT z RT w [REDACTED]

Efekty zdrowotne	ERT	RT	Różnica
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 35. Zestawienie kosztów dla porównania ERT z RT w [REDACTED]

Kategoria kosztów	ERT [PLN]	RT [PLN]	Różnica [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania ERT z RT w [REDACTED]

Parametr	vs RT
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]

Tabela 37. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ERT z RT [REDACTED]

Efekty zdrowotne	ERT	RT	Różnica
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 38. Zestawienie kosztów dla porównania ERT z RT w [REDACTED]

Kategoria kosztów	ERT	RT	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	ERT	RT	Różnica

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania ERT z RT w

Parametr	vs RT
ICUR [PLN/QALYG]	
ICER [PLN/LYG]	
ICER [PLN/LYG]	

Tabela 40. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ERT z RT w

Efekty zdrowotne	ERT	RT	Różnica
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)			
Liczba lat życia (LY)			
PFS			

Tabela 41. Zestawienie kosztów dla porównania ERT z RT w

Kategoria kosztów	ERT	RT	Różnica

Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania ERT z RT w

Parametr	vs RT
ICUR [PLN/QALYG]	
ICER [PLN/LYG]	
ICER [PLN/LYG]	

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki wieloczynnikowej analizy wrażliwości

Tabela 43. Wyniki wieloczynnikowej analizy wrażliwości

Parametr	vs RT
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Oszacowanie kosztów dla budżetu związanych z refundacją zastosowania inhibitora EGFR - Erbitux (cetuximab) w połączeniu z radioterapią w porównaniu do samej radioterapii u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem szyi i głowy (SCCHN), którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Populacja i wielkość sprzedaży

[redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2014-2015).

Kluczowe założenia

Tabela 44. Charakterystyka scenariuszy analizy

Scenariusz	Liczebność populacji (liczba leczonych w ciągu roku)	Koszt radioterapii	Koszt podania cetuksymabu	Liczba podań na cykl leczenia
Najbardziej prawdopodobny	■	■	■	■
Minimalny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■

Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich: radioterapia, podania i koszt Erbitux.

■ koszty leku (cetuximabu)

■ koszty radioterapii

koszty podania cetuximabu

Ograniczenia według wnioskodawcy

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak

Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Zgodnie z danymi przedstawionymi przez NFZ liczba pacjentów z wnioskowanej populacji, u których zastosowano cetuksymab w 2012 roku wynosi 30.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Dane dotyczące średniej liczby kursów, średniego zużycia cetuksymabu nie zostały zweryfikowane. Jako źródło podano badanie Bonner i wsp. W publikacji brak takich informacji. Pochodzą one najprawdopodobniej z protokołu badania.

Analiza wpływu na budżet **spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań**, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	■		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	■		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	■	■	■

W tabeli poniżej przedstawiono aktualne wydatki ponoszone przez NFZ związane z leczeniem pacjentów z populacji wskazanej we wniosku w oszacowaniu autorów analizy.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty aktualne w PLN

Kategoria	Scenariusz minimalny			Scenariusz najbardziej prawdopodobny			Scenariusz maksymalny		
	RT	ERT	RAZEM	RT	ERT	RAZEM	RT	ERT	RAZEM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacunki aktualnych wydatków ponoszonych przez NFZ związanych z leczeniem pacjentów z populacji wskazanej we wniosku oparto na wynikach analizy kosztów w modelu ekonomicznym przyjmując założenie, że liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynosi od [REDACTED]

Wydatki inkrementalne (scenariusz istniejący – najbardziej prawdopodobny vs scenariusz nowy – najbardziej prawdopodobny)

[Redacted]

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wydatki inkrementalne (scenariusz istniejący minimalny vs scenariusz nowy - minimalny oraz scenariusz istniejący maksymalny vs scenariusz nowy - maksymalny)

W przypadku objęcia refundacją cetuksymabu w ramach programu lekowego dodatkowe wydatki, względem scenariusza istniejącego, z perspektywy NFZ wyniosą:

[Redacted]

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
WARIANT MAKSYMALNY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

brak

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wydatki inkrementalne (scenariusz istniejący – najbardziej prawdopodobny vs scenariusz nowy – najbardziej prawdopodobny)

[Redacted]

Wydatki inkrementalne (scenariusz istniejący minimalny vs scenariusz nowy - minimalny oraz scenariusz istniejący maksymalny vs scenariusz nowy - maksymalny)

W przypadku objęcia refundacją cetuksymabu w ramach programu lekowego dodatkowe wydatki, względem scenariusza istniejącego, z perspektywy NFZ wyniosą:

[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

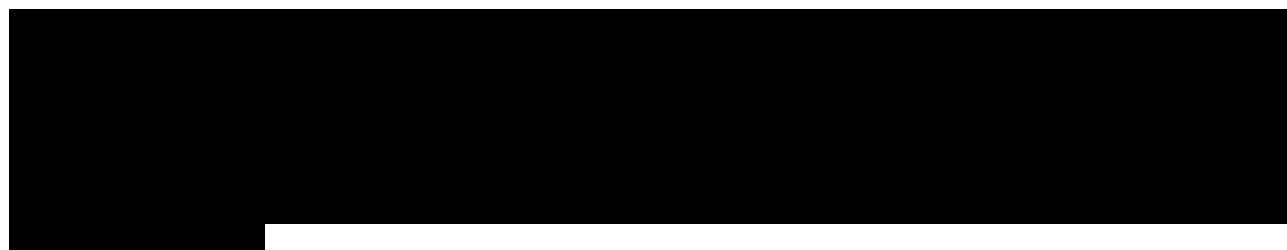


Tabela 52. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat) w PLN	
	2013	2014
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z art. 13 Ustawy o refundacji urzędowa cena zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, dla którego co najmniej jeden odpowiednik jest refundowany w danym wskazaniu (...) z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż: 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Poniżej opisano odnalezione rekomendacje kliniczne dla stosowania cetuksymabu z radioterapią u pacjentów z miejscowym zaawansowanym rakiem głowy i szyi.

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN (Stany Zjednoczone) 2011	Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers	Cetuksymab stosowany z radioterapią jest podstawowym systemowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi: ust, jamy ustnej, części ustnej gardła, dolnej części gardła, głośni, pogłośni, zatoki sitowej, zatoki szczękowej (utajonego, pierwotnego).
PUO (Polska) 2011	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych	Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego są leczenie chirurgiczne i radioterapia (RTH). W nowotworach bardziej zaawansowanych – z wyjątkiem części przypadków raka głośni – wyniki leczenia z zastosowaniem RTH i/lub chirurgii są znacznie gorsze, co uzasadnia wprowadzenie do klinicznej praktyki jednoczesnej chemioradioterapii (CRTH) z udziałem cisplatyny. Jednoczesna CRTH jest standardowym postępowaniem u chorych na płaskonabłonkowe raki

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w III i IV stopniu zaawansowania w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Zainteresowanie towarzyszy badaniom nad kojarzeniem tradycyjnych metod z leczeniem ukierunkowanym molekularnie (tzw. terapie celowane). Pierwszy z celowanych leków — cetuksymab (przeciwciało przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu) — został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z RTH u chorych z przeciwwskazaniami do CRTH.
PTOK (Polska) 2010	Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	Cetuksymab kojarzony z radioterapią stanowi alternatywę terapeutyczną w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na nowo rozpoznany, zaawansowany lokoregionalnie płaskonabłonkowy rak głowy i szyi.
ESMO (Europa) 2010	Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Nie ma jednoznacznych wytycznych odnośnie stosowania cetuksymabu z radioterapią w RPGS. W niniejszej rekomendacji podkreślono, że radioterapia podawana wspólnie z cetuksymabem wykazała wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas do progresji wolnej od choroby i dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą radioterapią. Zwrócono uwagę na trudności w podjęciu decyzji o leczeniu w kontekście braku oficjalnego porównania pomiędzy radioterapią stosowaną z cisplatyną (standard leczenia pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani resekcji) lub cetuksymabem.
FESEO (Hiszpania) 2010	Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello	Pacjentów z nieoperacyjnym rakiem głowy i szyi oraz z niewydolnością nerek, ototoksycznością lub <i>Performance Score</i> > 1 uznano za kandydatów do radioterapii z jednoczesnym podawaniem cetuksymabu. Ta opcja terapeutyczna zarezerwowana jest dla pacjentów z chorobami towarzyszącymi, przeciwwskazaniem do chemioterapii i/lub w wieku ≥75 lat.
CCO (Kanada) 2009	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer: Guideline Recommendations	U pacjentów z miejscowo zaawansowanym RPKS, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny i/lub w wieku >70 lat dodanie cetuksymabu do radioterapii jest rekomendowane dla poprawy przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji i czasu do miejscowego nawrotu choroby.
Prescrire (Francja) 2007	Head and Neck Cancers: for secondline treatment, in combination with radiotherapy	Cetuksymab z radioterapią jest opcją II linii leczenia pacjentów w dobrym stanie ogólnym, w sytuacjach, gdy chemioradioterapia jest przeciwwskazana lub słabo tolerowana. Oczekując na niezbite dowody, że cetuksymab jest co najmniej tak skuteczny jak chemioradioterapia (np. z cisplatyną), która pozostaje I linią leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi. Cetuksymab z radioterapią oznaczono jako „prawdopodobnie pomocny”.
SIGN (Szkocja) 2006	Diagnosis and management of head and neck cancer	U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi, którzy mają przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii powinno być rozważone podanie cetuksymabu z radioterapią.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Poniżej opisano odnalezione rekomendacje refundacyjne dla stosowania cetuksymabu z radioterapią u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE (Wielka Brytania)	2012	Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck NICE nie zaleca cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu SCCHN z przerzutami lub w przypadku nawrotu SCCHN.
	2011	Cetuximab for the treatment of locally NICE zaleca cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN, których status oceniany skalą Karnofsky'ego wynosi > 90% oraz u których

Autorzy rekomendacji		Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		advanced squamous cell cancer of the head and neck	wszystkie schematy chemioterapii opartej na pochodnych platyny są przeciwwskazane.
SMC (Szkocja)	2009	Cetuximab 5mg/ml solution for infusion (Erbitux®)	2009: SMC nie zaleca stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu nawrotów SCCHN lub postaci nowotworu z przerzutami.
	2006	Cetuximab 5mg/ml solution for infusion (Erbitux®)	2006: SMC zaleca stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN niekwalifikujących się do chemioradioterapii, w dobrym stanie ogólnym, bez obecności przerzutów.
Ontario (Kanada)	2011	Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck Statement of Advice	CED zaleca finansowanie cetuximab (Erbitux®) w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN) zgodnie z określonymi kryteriami (tylko dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN, którzy są w wieku powyżej 70 i mają dobry stan ogólny). CED zauważa, że w małej grupie pacjentów, którzy otrzymują samą radioterapię w leczeniu miejscowo zaawansowanego SCCHN, dodanie cetuksymabu do promieniowania może przynieść dodatkowe korzyści przeżycia.
HAS (Francja)	2010	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION ERBITUX 5 mg/ml, solution for infusion B/1 vial containing 20ml B/1 vial containing 100ml	HAS rekomenduje stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu nawrotów SCCHN lub postaci nowotworu z przerzutami.
	2006	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION ERBITUX 2 mg/ml, Solution for infusion 1 bottle of 50ml	HAS rekomenduje stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym SCCHN, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii; w lecznictwie szpitalnym.
SUKL (Czechy)	2010	Státní ústav pro kontrolu léčiv ERBITUX 5 MG/ML INF SOL 1X20 ML	Cetuksymab jest rekomendowany przez SUKL w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN.
PBAC (Australia)	2007	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Cetuximab, solution for IV infusion, 100mg in 50mL, Erbitux	PBAC rekomenduje cetuksymab w połączeniu z radioterapią dla stosowania u pacjentów z zaawansowanym (III, IVa lub b stadium) RPGS (ustnej części gardła, kraniowej części gardła i krtani), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatynie (mimo że populacja z badania, włączająca duży odsetek chorych z rakiem ustnej części gardła (<i>oropharynx</i>), nie odpowiada populacji australijskiej). Komitet zaakceptował ICER (zyskany rok życia)=15 000-45 000\$ jako kosztowo efektywny.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 55. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			POZ.	POZ z OGR.	NEG.	
Rekomendacje kliniczne	Stany Zjednoczone	NCCN 2011	+			Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią. Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi: ust, jamy ustnej, części ustnej gardła, dolnej części gardła, głośni, pogłośni, zatoki sitowej, zatoki szczękowej (utajonego, pierwotnego).
	Polska	PUO 2011	+			Do stosowania w skojarzeniu z RTH u chorych z przeciwwskazaniami do CRTH.
	Polska	PTOK 2010	+			W przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na nowo rozpoznany, zaawansowany lokoregionalnie płaskonabłonkowy rak głowy i szyi.
	Europa	ESMO 2010				Nie ma jednoznacznych wytycznych odnośnie stosowania cetuksymabu z radioterapią w RPGS. W niniejszej rekomendacji podkreślono, że radioterapia podawana wspólnie z cetuksymabem

					wykazała wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas do progresji wolnej od choroby i dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą radioterapią. Zwrócono uwagę na trudności w podjęciu decyzji o leczeniu w kontekście braku oficjalnego porównania pomiędzy radioterapią stosowaną z cisplatyną (standard leczenia pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani resekcji) lub cetuksymabem.
	Hiszpania	FESEO 2010	+		Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem głowy i szyi oraz z niewydolnością nerek, ototoksycznością lub <i>Performance Score</i> > 1 – radioterapia z jednoczesnym podawaniem cetuksymabu (dla pacjentów z chorobami towarzyszącymi, przeciwwskazaniem do chemioterapii i/lub w wieku ≥75 lat)
	Kanada	CCO 2009	+		Pacjenci z miejscowo zaawansowanym RPGS, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny i/lub w wieku >70 lat -dodanie cetuksymabu do radioterapii
	Francja	Prescrire 2007	+		Cetuksymab z radioterapią jest opcją II linii leczenia pacjentów w dobrym stanie ogólnym, w sytuacjach, gdy chemioradioterapia jest przeciwwskazana lub słabo tolerowana.
	Szkocja	SIGN 2006	+		U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi, którzy mają przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii powinno być rozważone podanie cetuksymabu z radioterapią.
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE 2011		+	Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN, których status oceniany skalą Karnofsky'ego wynosi > 90% oraz u których wszystkie schematy chemioterapii opartej na pochodnych platyny są przeciwwskazane.
	Szkocja	SMC 2006		+	Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią u pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN niekwalifikujących się do chemioradioterapii, w dobrym stanie ogólnym, bez obecności przerzutów.
	Kanada	Ontario 2011		+	W leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN) zgodnie z określonymi kryteriami (tylko dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN, którzy są w wieku powyżej 70 i mają dobry stan ogólny).
	Francja	HAS 2006	+		Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym SCCHN, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii, w lecznictwie szpitalnym.
	Czechy	SUKL 2010	+		Cetuksymab jest rekomendowany przez SUKL w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN.
	Australia	PBAC 2007		+	Cetuksymab w połączeniu z radioterpią dla stosowania u pacjentów z zaawansowanym RPGS (ustnej części gardła, krtaniowej części gardła i krtani), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatynie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>chemioradioterapii jest uzasadnione na podstawie wyników badania z losowym doбором chorych (Bonner i wsp. N Engl J Med 2006; 354: 567-578) oraz jego następowych analiz (Curran i wsp. J Clin Oncol 2007; 25: 2191-2197 // Bonner i wsp. Lancet Oncol 2010; 11: 21-28), które – w porównaniu do grupy chorych wyłącznie napromienianych – wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamienne wydłużenie czasu kontroli loko regionalnej (24 wobec 15 miesięcy – HR 0,68 przy 95% CI 0,52-0,89, p = 0,005); • znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (49 wobec 29 miesięcy – HR 0,74 przy 95% CI 0,57-0,97, p = 0,03); • znamienne zwiększenie wskaźnika przeżycia 5-letniego (45 wobec 36% – HR 0,73 przy 95% CI 0,56-0,96, p = 0,018); • niezamiennie różnice w zakresie wskaźników jakości życia (całościowy stan zdrowia oraz poszczególne moduły). 	<p>korzyści pod względem wydłużenia czasu przeżycia całkowitego odnosili chorzy w stopniach sprawności 100 i 90 według skali Karnofsky'go (odpowiednio – HR 0,61 i 0,58), natomiast korzyści nie dotyczyły chorych w stopniach sprawności 80 oraz 70 i niższym (odpowiednio – HR 1,11 oraz 1,22 i 3,41).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • istnieją przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii z udziałem cisplatyny; • stosowana jest radioterapia 3D konformalna lub napromienianie z modulowaną intensywnością wiązki.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 9.04.2013 r., znak MZ-PLA_460-16752-28/KK/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych **Erbitux (cetuksymab)**, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą program lekowego „**Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie** (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”.

Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe głowy i szyi (ICD-10: C00-C14 i C30-C32) – większość nowotworów rozwijających się w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych to raki płaskonabłonkowe, wywodzące się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego (tzw. raki płaskonabłonkowe głowy i szyi).

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 (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne).

W Polsce nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych, w tym ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet. W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Raki narządów głowy i szyi najczęściej występują u osób po 45. roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, charakteryzujący się występowaniem dwóch szczytów zachorowalności:

między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II — cT1–2N0) są leczenie chirurgiczne oraz radioterapia (RTH). Często stosuje się kojarzenie obu metod (zawsze w sekwencji zabieg operacyjny–RTH). U chorych w stopniu zaawansowania I–II odsetek trwałych wyleczeń wynosi 60–90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych (stopnie III–IV — cT3–4 i/lub N1–3) (z wyjątkiem części przypadków raka głosi) wyniki leczenia z zastosowaniem RTH i/lub chirurgii są znacznie gorsze (odsetek niepowodzeń miejscowych powyżej 60% i wyższe ryzyko przerzutów w narządach odległych), co uzasadnia wprowadzenie do klinicznej praktyki jednoczesnej chemioradioterapii (CRT) z udziałem cisplatyny.

Alternatywne technologie medyczne

Technologią najczęściej rekomendowaną we wskazaniu: leczenie lokalnie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi jest radioterapia lub chemioradioterapia stosowana w skojarzeniu z cisplatyną lub cetuksymabem. Jednakże zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego dla: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” kryterium kwalifikacji do programu stanowi m.in. „potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny”. W związku z tym technologią alternatywną dla cetuksymabu pozostaje sama radioterapia.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy była ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Niniejszą analizę oparto o 1 RCT bez zaślepienia (3 publikacje Bonner 2006, Curran 2007, Bonner 2010).

W ww. badaniu dominowali pacjenci z rakiem części ustnej gardła, którzy stanowili 63,4% pacjentów w grupie radioterapii i 56% w grupie otrzymującej cetuksymab + radioterapia.

Dodatkowo zidentyfikowano 5 prospektywnych, niekontrolowanych badań obserwacyjnych, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (Alongi 2012, Dattareya 2011, Pryor 2009, Valeriani 2012 i Robert 2001). W badaniu Alongi 2012 oceniano tylko bezpieczeństwo.

W analizie klinicznej wykazano **istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść** cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w porównaniu z samą radioterapią w odniesieniu do następujących punktów końcowych: **czasu kontroli loko-regionalnej** (14,9 mc vs 24,4 mc), **czasu przeżycia** (29,3 mc vs 49 mc), **czasu przeżycia bez progresji** (12,4 mc vs 17,1 mc), **odsetka kontroli loko-regionalnej po 3 latach, odsetka przeżyć ogólnego po 3 latach** (wynik na granicy IS), **odsetka przeżyć bez progresji po 3 latach, całkowitej odpowiedzi na leczenie**.

Nie wykazano IS różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: odsetek kontroli loko-regionalnej po 1. roku i po 2. latach, odsetek przeżyć po 2 latach oraz po 5 latach (wynik na granicy IS), odsetek przeżyć bez progresji po 2 latach oraz skumulowanej liczby stwierdzonych przerzutów odległych po 1. roku i 2 latach oraz nowotworów wtórnych po 2 latach obserwacji.

Ogólnie analiza jakości życia **nie wykazała negatywnego skutku podawania cetuksymabu**.

W badaniach obserwacyjnych całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 21%-85% chorych. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 33% chorych w badaniu Robert 2001 i 47% chorych w badaniu Dattareya 2011. W badaniu Dattareya 2011 przeżycie całkowite w 2-letniej obserwacji obserwowano u ponad 84% pacjentów.

W ramach analizy post-hoc wykazano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w grupie otrzymujących ERT w podgrupach pacjentów: z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w części ustnej gardła, z oceną T1-3 zaawansowania guza wg AJCC, poddanych radioterapii przyspieszonej z jednoczesnym podwyższaniem dawki (concomitant boost), z oceną N1-N3 zajęcia węzłów chłonnych wg AJCC, z wysokim wynikiem, 90-100 wg KPS, wśród mężczyzn i w wieku <65 lat.

Bezpieczeństwo stosowania

Po 3-letniej obserwacji działaniami niepożądanymi (DN) **występującymi IS częściej w grupie cetuksymabu z radioterapią** niż w grupie z samą radioterapią były: **wysypki trądzikowe, reakcje na wstrzyknięcie leku, anemia** (we wszystkich stopniach nasilenia oraz w 3-5 stopniu nasilenia wg CTC), **utrata masy ciała, nudności, gorączka, ból głowy, świąd, dreszcze** (we wszystkich stopniach nasilenia) i

po 5 latach obserwacji: **wysypki trądzikowe** (we wszystkich stopniach nasilenia, jak i 3-4 stopniu nasilenia wg COSTAR), **reakcje skórne** (w 3-4 stopniu nasilenia) oraz **reakcje na wstrzyknięcie** (we wszystkich stopniach nasilenia).

Najczęściej zgłaszane DN w **badaniach obserwacyjnych** dotyczyły toksyczności skórnej wysypka trądzikowa, zapalenie skóry, zapalenie błony śluzowej.

Wg ChPL głównymi DN cetuksymabu są **reakcje skórne** (>80% pacjentów), **hipomagnezemia** (>10% pacjentów) i **reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego** (>10% pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami, u > 1% pacjentów z ciężkimi objawami). Ponadto po podaniu cetuksymabu z radioterapią odnotowywano przypadki **zapalenia błon śluzowych jamy ustnej, popromiennego zapalenia skóry, reakcji alergicznych na cetuksymab** czy **pogorszenie ogólnego stanu zdrowia**

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w porównaniu do samej radioterapii u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem szyi i głowy, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ finansowania cetuksymabu (Erbitux®) w terapii lokalnie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka szyi i głowy w populacji, która ma przeciwwskazania do zastosowania chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny w horyzoncie kolejnych 2 lat od wprowadzenia refundacji.

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak (podmiot odpowiedzialny nie przedstawił RSS)

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych (Polska, Stany Zjednoczone, Hiszpania, Kanada, Francja, Szkocja) i 6 pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania (Australia, Francja, Wielka Brytania, Szkocja, Kanada, Czechy), w tym 4 (z ograniczeniami), odnoszącymi się do stosowania cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w zaawansowanym raku głowy i szyi.

Uwagi dodatkowe

Należy mieć na uwadze, iż uwzględnione efekty zdrowotne z RCT (Bonner 2006, Curran 2007, Bonner 2010) odnoszą się do populacji, w której nie określono, czy występują przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny.

12. Źródła

Piśmiennictwo

1. Bonner J., et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival *Lancet Oncol* 2010; 11: 21–28
2. Bonner J., et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck, *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
3. C. Cripps, E. Winkvist, D. Stys-Norman, M. Devries, R. Gilbert, and the Head and Neck Cancer Disease Site Group Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer: Guideline Recommendations. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) CCO 2009
4. C. Cripps, E. Winkvist, D. Stys-Norman, M. Devries, R. Gilbert, and the Head and Neck Cancer Disease Site Group Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer: Guideline Recommendations. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) CCO 2009
5. Cao Y., et al. Meta-Analysis of Incidence and Risk of Hypomagnesemia with Cetuximab for Advanced Cancer *Chemotherapy* 2010;56:459–465
6. Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. CED Recommendation. Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario 2011
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf
8. Curran D., et al. Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients After Treatment With High-Dose Radiotherapy Alone or in Combination With Cetuximab *J Clin Oncol* 2007; 25:2191-2197
9. Dequanter D. et al. Cetuximab in the treatment of head and neck cancer: preliminary results outside clinical trials. *Cancer Management and Research* 2010;2 165–168
10. Diagnosis and management of head and neck cancer. Quick Reference Guide. SIGN. October 2010.
11. Diagnosis and management of head and neck cancer. Quick Reference Guide. SIGN. October 2010.
12. e-farma. Efectes adversos de la quimioteràpia: com abordar-los. Generalitat de Catalunya Departament de Salut num.08 Setembre 2009.
13. ERG. CETUXIMAB PLUS RADIOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK THE EVIDENCE REVIEW GROUP'S REPORT.
14. Gregoire V., Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v184.full.pdf+html
15. Gregoire V., Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v184.full.pdf+html
16. Gregoire V., Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010.
17. Gregoire V., Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010.
18. Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. Official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies. *Clinical & Translational Oncology*. 2010/1
19. Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. Official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies. *Clinical & Translational Oncology*. 2010/1
20. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. ERBITUX 5 mg/ml, solution for infusion B/1 vial containing 20 ml (CIP: 570 750-8) B/1 vial containing 100 ml (CIP: 570 752-0) 10 February 2010

21. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. ERBITUX 2 mg/ml, Solution for infusion 1 bottle of 50 ml (CIP: 565 806–9). 18 October 2006
22. Jassem J., Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
23. Jensen A., et al. Cetuximab and radiation for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the elderly and multimorbid patient: a single-centre experience *Head & Neck Oncology* 2010, 2:34
24. Kawecki A, Nawrocki S., Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r. PUO 2011.
25. Kawecki A, Nawrocki S., Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r. PUO 2011.
26. Kawecki A, Nawrocki S., (red), Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011
27. Kawecki A., Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; 6, 5: 264–271
28. Kawecki A., Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; 6, 5: 264–271
29. Krajowy Rejestr Nowotworowy Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
30. MHRA. Drug Analysis Print. Drug name: CETUXIMAB.
31. MHRA. New drugs under intensive surveillance. March 2010.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM). Head and Neck Cancer. Version 2.2011
33. NICE technology appraisal guidance 145. Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. March 2011
34. NICE technology appraisal guidance 172. Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and Neck. June 2012
35. PBAC. Cetuximab, solution for IV infusion, 100mg in 50mL, Erbitux®. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. March 2007
36. Prescrire. Drug-induced acneiform rash. Adverse effects. *Prescrire International* October 2010/ Volume 19 No 109.
37. Prescrire. Monoclonal antibodies and cancer. New Products. Bevacizumab. *Prescrire International* June 2006/ Volume 15 No 83.
38. Pryor D., et al. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy & Oncology* (2009) Volume: 90, Issue: 2, Publisher: Elsevier Ireland Ltd, Pages: 172-176
39. Raport AOTM nr OT0432; Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem jako świadczenia gwarantowanego z zakresów terapeutycznych programów zdrowotnych Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. 2011
40. SMC. Cetuximab 2mg/ml intravenous infusion (Erbitux) No. 279/06. 9 June 2006
41. SMC. Cetuximab 5mg/ml solution for infusion (Erbitux) No. 547/09. Statement of Advice. 6 February 2009.
42. SUKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0028761&tab=prices>
43. Szczekliki A., Wybrane zagadnienia onkologii klinicznej Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2012
44. Walsh L. et al., Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiotherapy & Oncology* (2011) Volume: 98, Issue: 1, Publisher: Elsevier Ireland Ltd, Pages: 38-41

13. Załączniki

- Zal. 1. Cetuksymab (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w terapii lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN). Analiza efektywności klinicznej.** (PS_v1.1)
- Zal. 2. Zastosowania cetuksymabu (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka szyi i głowy (SCCHN). Analiza racjonalizacyjna.** (AR_v_1.0)
- Zal. 3. Zastosowania cetuksymabu (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka szyi i głowy (SCCHN). Analiza wpływu na budżet.** (BIA_v1.1)
- Zal. 4. Analiza kosztów efektywności zastosowania Erbitux® W połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie Zaawansowanego raka szyi i głowy (SCCHN). Analiza ekonomiczna.** (CE_v1.2)
- Zal. 5. Wyszukiwanie dowodów naukowych Kwerendy w bazach piśmiennictwa medycznego**

Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 16.04.2013r.)

#41	Add	Search ((#40) OR #39) OR #38	<u>81</u>
#40	Add	Search (#19) AND #37	<u>78</u>
#39	Add	Search (#19) AND #32	<u>3</u>
#38	Add	Search (#19) AND #26	<u>3</u>
#37	Add	Search (#36) OR #33	<u>1874282</u>
#36	Add	Search (#35) AND #34	<u>1833447</u>
#35	Add	Search (study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])	<u>6952544</u>
#34	Add	Search (control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])	<u>3362246</u>
#33	Add	Search ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])	<u>500714</u>
#32	Add	Search ((#29) OR #30) OR #31	<u>57158</u>
#31	Add	Search metaanalysis[Title/Abstract]	<u>957</u>
#30	Add	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	<u>42839</u>
#29	Add	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	<u>38016</u>
#26	Add	Search (#25) AND #24	<u>61198</u>
#25	Add	Search systematic[Title/Abstract]	<u>146590</u>
#24	Add	Search (#23) OR #22	<u>2116256</u>
#23	Add	Search Review[Title/Abstract]	<u>828502</u>
#22	Add	Search "Review" [Publication Type]	<u>1754056</u>
#19	Add	Search ((#6) AND #13) AND #18	<u>239</u>
#18	Add	Search (#17) OR #16	<u>192705</u>
#17	Add	Search Radiotherapy[Title/Abstract]	<u>106975</u>
#16	Add	Search "Radiotherapy"[Mesh]	<u>129560</u>
#13	Add	Search (((#9) OR #10) OR #11) OR #12	<u>3541</u>
#12	Add	Search C225[Title/Abstract]	<u>280</u>
#11	Add	Search Erbitux[Title/Abstract]	<u>256</u>
#10	Add	Search cetuximab[Title/Abstract]	<u>2861</u>
#9	Add	Search "cetuximab" [Supplementary Concept]	<u>2165</u>
#6	Add	Search ((#5) OR #3) OR #2	<u>227297</u>

#5	Add	Search SCCHN[Title/Abstract]	1087
#3	Add	Search (Head and Neck Neoplasms[Title/Abstract])	291
#2	Add	Search "Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	227143

Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 16.04.2013r.)

Searches	Results
1 exp "head and neck tumor"/	155648
2 (Head and Neck Neoplasms).ti,ab,kw.	1279
3 SCCHN.ti,ab,kw.	1467
4 1 or 2 or 3	155986
5 exp cetuximab/	13997
6 cetuximab.ti,ab,kw.	5394
7 Erbitux.ti,ab,kw.	389
8 C225.ti,ab,kw.	462
9 5 or 6 or 7 or 8	14551
10 exp radiotherapy/	268879
11 Radiotherapy.ti,ab,kw.	126386
12 10 or 11	309423
13 4 and 9 and 12	1500
14 limit 13 to randomized controlled trial	38
15 limit 13 to meta analysis	39
16 limit 13 to "systematic review"	43
17 limit 13 to controlled clinical trial	46
18 14 or 15 or 16 or 17	108

Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 16.04.2013r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	3373
#2	Head and Neck Neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1544
#3	Search SCCHN:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	#1 or #2	3520
#5	cetuximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	246
#6	Erbitux:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
#7	C225:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#8	#5 or #6 or #7	250
#9	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	4549
#10	Radiotherapy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9773
#11	#9 or #10	10567
#12	#4 and #8 and #11	15