



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Konsultacyjnej

Cetuksymab,
w rozpoznaniu zakwalifikowanym do
kodu ICD-10: C02.0

Raport ws. sprawie oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-9/2014

Warszawa, marzec 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lenalidomid

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lenalidomid

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną

Zastosowane skróty:

5-FU – 5-fluorouracyl

AJCC - American Joint Committee on Cancer

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CDDP – cisplatyna

CED - Committee to Evaluate Drugs

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR(epidermal growth factor receptor) - naskórkowy czynnik wzrostu

HAS – Haute Autorité de Santé

HPV (Human Papilloma Virus) - wirus brodawczaka ludzkiego

KPS (Karnofsky Performance Status) - Skala Sprawności Karnofsky'ego

NDFP - New Drug Funding Program

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

PS (Performance Status) - Skala Sprawności

SMC – Scottish Medicines Consortium

TPF – Schemat chemioterapii złożony z docetaxelu, cisplatyni i 5-fluorouracylu

UICC – Union for International Cancer Control

WHO (World Health Organisation)- Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

Podstawowe informacje o wniosku	5
1. Problem decyzyjny	6
1.1. Problem zdrowotny.....	6
1.1.1. Nowotwór złośliwy powierzchni grzbietowej języka (C02.0).....	7
1.1.2. Opis świadczeń alternatywnych	7
1.1.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	7
1.2. Interwencje wnioskowane i komparatory.....	8
1.2.1. Interwencje.....	8
1.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	8
1.2.1.2. Wskazania zarejestrowane	8
1.2.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	9
1.2.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	9
1.2.2. Komparatory.....	12
2. Opinie ekspertów	14
3. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	14
3.1. Rekomendacje kliniczne.....	15
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
4. Finansowanie ze środków publicznych	16
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	16
4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....	16
5. Analiza kliniczna.....	17
5.1. Metodologia analizy klinicznej	17
5.1.1. Wyniki analizy klinicznej.....	17
5.1.2. Bezpieczeństwo	18
6. Analiza ekonomiczna	20
6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	20
6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej.....	20
6.3. Wyniki analizy ekonomicznej.....	20
6.3.1. Analiza kosztów konsekwencji	20
6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej.....	21
7. Analiza wpływu na budżet.....	21
7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii.....	22
7.2. Oszacowanie wielkości kosztów.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.3. Ograniczenia i wnioski.....	22
8. Podsumowanie.....	22
8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	22
8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	23
9. Piśmiennictwo	26
10. Aneks	28
10.1. Strategia wyszukiwania informacji.....	28
10.2. Leki refundowane w ramach chemioterapii we wskazaniu C02.0.....	29

Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

02-10-2013
MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0 w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

cetuksymab

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):
nowotwór złośliwy powierzchni grzbietowej języka (C02.0).

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Niemcy

1. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

W piśmie znak MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 z dnia 10 stycznia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań cetuksymabu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. Otrzymano odpowiedź od Narodowego Funduszu Zdrowia.

Z uwagi na zbieżność wskazań oraz identyczną metodykę przeglądu systematycznego, w toku prac nad opracowaniem wykorzystano dane z raportu AOTM-RK-431-23/2013. Wykorzystano również opinie ekspertów, gdyż odnoszą się do stosowania cetuksymabu w szerszej grupie nowotworów, m.in. obejmujących powierzchnię grzbietową języka.

1.1. Problem zdrowotny

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu: C02.0 należy do grupy nowotworów głowy i szyi. Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości utrudniające podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego.

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym 7,3% wśród mężczyzn i 1% wśród kobiet. Do głównych czynników ryzyka płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi zalicza się palenie papierosów ponieważ ekspozycja na zawarte w dymie tytoniowym karcynogeny przyczynia się do rozwoju zarówno stanów przedrakowych jak i raków. Do innych czynników zalicza się 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. Wirus Epsteina–Barr wydaje się odgrywać rolę w etiopatogenezie raka nosogardła, natomiast wirus HPV w brodawczakowatej postaci raka płaskonabłonkowego.

Nowotwory głowy i szyi rozwijają się na podłożu stanów przedrakowych. Stany przedrakowe objawiają się jako zmiany w obrębie błony śluzowej o charakterze białawych nalotów, białawo-szarych plam, rogowacenia lub nadmiernego rogowacenia. W zmianach przedrakowych dochodzi do zaburzenia dojrzewania komórek nabłonka, czyli dysplazji. Do typowych zmian przedrakowych w jamie ustnej należą leukoplakia, erytroplakia i lichen planus. Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne między innymi nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, epidermal growth factor receptor).

Stopień zróżnicowania raka wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Stopień zróżnicowania zależy między innymi od lokalizacji. Raki wysoko i średnio zróżnicowane zwykle mają przebieg względnie wolny, szerzą się głównie miejscowo i tworzą przerzuty najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko (10–20% wszystkich przypadków). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty do węzłów chłonnych. Znacznie częściej także towarzyszą im przerzuty odległe (do 40%). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane są zazwyczaj promiennie i chemiowrażliwe. W regionie głowy i szyi występują także raki gruczołowe wywodzące się z nabłonka gruczołowego ślinianek. Są one najczęstszymi nowotworami dużych i małych gruczołów ślinowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy u każdego chorego szczegółowo określić zasięg miejscowy i odległy nowotworu, stopień złośliwości, stopień sprawności chorego. W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i patomorfologicznego (pTNM) rekomendowaną przez UICC/AJCC, której ostatnią modyfikację przeprowadzono w latach 2002/2003 [1],[2].

1.1.1. Nowotwór złośliwy powierzchni grzbietowej języka (C02.0)

Ruchoma część języka jest jedną z najczęstszych lokalizacji raka jamy ustnej. Ponad 95% raków w tej lokalizacji stanowią raki płaskonabłonkowe. Z uwagi na silne unaczynienie chłonne raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów regionalnych. Do stanów przedrakowych zalicza się między innymi leukoplakię.

Epidemiologia

Według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów na podstawie kodów ICD-10 na nowotwory z grupy ICD-10 C02 zachorowało w roku 2011 306 mężczyzn w przedziale wiekowym od 20 do powyżej 85 roku życia z czego większość zachorowań wystąpiła między 50 a 74 rokiem życia oraz 107 kobiet w przedziale wiekowym od 35 do powyżej 85 roku życia z czego większość zachorowań wystąpiło między 50 a 84 rokiem życia. W roku 2011 zmarło 210 mężczyzn i 66 kobiet z powodu rozpoznania z grupy C02 ogółem [3].

Obraz kliniczny

Do objawów raka języka zaliczyć należy bolesność lub zgrubienie/guzek języka, przedłużające się krwawienia niewywołane urazem, problemy z polykaniem, mówieniem lub ruchomością języka, bolesność jamy ustnej, zmiany w nabłonku języka, owrzodzenia, powiększenie węzłów chłonnych szyi.

Diagnostyka

Diagnostykę należy rozpocząć od badania fizykalnego, obejrzenia i palpacji zmiany. Podstawę rozpoznania stanowi biopsja ogniska pierwotnego i badanie mikroskopowe. Dodatkowo diagnostykę należy uzupełnić o tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny głowy i szyi, pantomogram żuchwy i radiogram klatki piersiowej w dwóch projekcjach.

Leczenie

W leczeniu raka jamy ustnej leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru u pacjentów kwalifikujących się do takiego postępowania. W większości przypadków leczenie chirurgiczne musi być uzupełnione radioterapią uzupełniającą lub radiochemioterapią.

U chorych którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego stosuje się radioterapię lub chemioterapię radykalną lub radioterapię paliatywną w przypadkach bez naciekania żuchwy oraz chemioterapię indukcyjną z resekcją w przypadku uzyskania regresji, chemioterapię paliatywną lub leczenie objawowe w przypadkach z naciekaniami żuchwy.

U chorych z przerzutami odległymi w zależności od sytuacji klinicznej stosuje się paliatywną radioterapię, paliatywną chemioterapię lub leczenie objawowe [1],[2].

1.1.2. Opis świadczeń alternatywnych

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Nowotwór złośliwy powierzchni grzbietowej języka (C02.0)	bleomycini sulphas, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, fluorouracilum, ifosfamidum, methotrexatum, paclitaxelum, vinblastini sulfas, vincristini sulfas, vinorelbinum

W praktyce klinicznej leczenia zaawansowanych nowotworów głowy i szyi stosuje się radioterapię, chemioterapię z wykorzystaniem cisplatyny, radioterapię w połączeniu z cisplatyną z następową terapią cisplatyną i 5-fluorouracylem lub karbaplatiną i 5-fluorouracylem. Dodatkowo w nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych zmianach można stosować karboplatinę z cetuksymabem, gemcitabinę z winorelbiną (w nowotworach nosogardła) lub kapekitabinę lub winorelbinę. W leczeniu wykorzystuje się także kombinacje 5-fluorouracylu z hydroksymocznikiem, cisplatyny z paklitakselem, karboplatyny paklitakselem. W terapii indukcyjnej przed radioterapią lub w chemioterapii sekwencyjnej stosuje się kombinacje docetakselu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, paklitaksel z cisplatyną i wlewami z 5-fluorouracylu [6], [7].

1.1.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznań (populacja szersza niż w zleceniu)

Kod ICD	Rok	2008	2009	2010	2011
C02	Mężczyźni	299	296	289	306
	Kobiety	111	109	113	107

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn/> dostęp 13.12.2013

Jedyne dostępne dane dotyczą rozpoznań w podziale na całe grupy ICD-10, bez podziału na podgrupy. Brak wyszczególnienia liczby chorych wyłącznie w ocenianych wskazaniach.

Według danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia, całkowita liczba pacjentów w rozpoznaniu C02.0 wyniosła w 2012 roku 190 pacjentów, a w okresie styczeń-listopad 2013 – 166 pacjentów.

1.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

1.2.1. Interwencje

1.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne,

Kod ATC: L01XC 06

Substancja chemiczna: cetuksymab

Postać farmaceutyczna: roztwór do infuzji

Dawkowanie: dożylnie

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 29/06/2004; data przedłużenia pozwolenia: 26/06/2009 (numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/04/281/003; EU/1/04/281/005)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 29/06/2004; data przedłużenia pozwolenia: 29/06/2009.

Mechanizm działania: Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi EGFR. Cetuksymab hamuje proliferację oraz powoduje apoptozę komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie wszystkich czynności receptora wymienionych powyżej. Wiązanie endogennych ligandów EGFR powoduje internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Dodatkowo cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR. badaniach in vitro cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczynienia i przerzutowania nowotworu.

Przeciwwskazania:

Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie. Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) z mutacją genu KRAS lub u pacjentów, u których status genu KRAS w mCRC jest nieznanym [8].

1.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Cetuksymab jest stosowany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie, w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX, w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

Cetuksymab jest również stosowany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami [8].

Wskazania, których dotyczy wniosek

Nowotwory złośliwe głowy i szyi kwalifikujące się jako rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10 C02.0.

1.2.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 3. Wskazania w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Poza wyżej wymienionymi przeze mnie lokalizacjami zastosowanie cetuksymabu należy rozważać w leczeniu pierwotnych guzów gardła środkowego i krtani w III i IV stopniu zaawansowania w połączeniu z radioterapią oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami. Okolo 1 000 chorych rocznie (szacunkowo).
Prof. dr hab. Henryk Skarżyński Konsultant wojewódzki w dziedzinie otorynolaryngologii	Zastosowanie cetuksymabu należy rozważać: - w leczeniu pierwotnych guzów gardła środkowego i krtani w III i IV stopniu zaawansowania w połączeniu z radioterapią - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami Szacunkowo okolo 100 chorych rocznie.

1.2.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej	Rekomendacja nr 4/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8, do czasu rozszerzenia programu „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” o wymienione powyżej rozpoznania. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że cetuksymab powinien być finansowany ze środków publicznych w rozpoznaniach zaliczanych do kodów ICD-10: C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8. Jednakże docelowym modelem finansowania terapii powinien być program lekowy „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”. Do programu kwalifikowani są, przede wszystkim, chorzy u których udokumentowano medyczne przeciwwskazania do jednoczesnej chemioterapii z udziałem cisplatyny, ale program w obecnym kształcie nie obejmuje wymienionych powyżej rozpoznań. Prezes Agencji rekomenduje, aby do czasu dokonania właściwych zmian we wspomnianym programie lekowym, co wydaje się właściwe także z uwagi na podobną skuteczność cetuximabu w skojarzeniu z radioterapią w tych wskazaniach, jak w przypadku rozpoznań wyszczególnionych w istniejącym obecnie programie, substancja powinna być finansowana w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.
Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0,	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Jednocześnie, Rada uważa za zasadne rozszerzenie istniejącego programu „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” o rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8. Do czasu uwzględnienia w programie ww. wskazań Rada uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8,

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
C11.8, C14.1, C14.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”		C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Cetuximab jest aktualnie finansowany w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w ramach programu lekowego obejmującego leczenie przypadków zaawansowanych miejscowo w skojarzeniu z radioterapią. Do programu kwalifikowani są, przede wszystkim, chorzy u których udokumentowano medyczne przeciwwskazania do jednoczesnej chemioterapii z udziałem cisplatyny. Program obejmuje obecnie rozpoznania zakwalifikowane do następujących kodów 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. Zdaniem Rady zasadne jest rozszerzenie programu o rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8, gdyż efekt stosowania cetuximabu w skojarzeniu z radioterapią jest podobny w tych wskazaniach, jak w przypadku rozpoznania wyszczególnionych w istniejącym obecnie programie.
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiołka a 20 ml oraz 1 fiołka a 100 ml, w ramach programu lekowego "leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 75/2013 z dnia 1 lipca 2013	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiołka a 20 ml, EAN 5909990035922, Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiołka a 100 ml, EAN 5909990035946, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą 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, C12.0, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9).
Ocena leku Erbitux (cetuksymab), EAN 5909990035922 we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2013 1 lipca 2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Erbitux (cetuksymab), w ramach istniejącej grupy limitowej, we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie i wydawanie go bezpłatnie, w ramach programu lekowego. Rada uważa, że w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu powinny być uwzględnione: eGFR poniżej 50ml/min., niedosłuch umiarkowany (40 -70 dB) i udowodnienie obecności polineuropatii w oparciu o badanie elektromiograficzne (EMG) lub elektroneurograficzne (ENG).
Ocena leku Erbitux (cetuksymab) EAN 5909990035946 we wskazaniu „Leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2013 1 lipca 2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Erbitux (cetuksymab), w ramach istniejącej grupy limitowej, we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie i wydawanie go bezpłatnie, w ramach programu lekowego. Rada uważa, że w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu powinny być uwzględnione: eGFR poniżej 50ml/min., niedosłuch umiarkowany (40-70 dB) i udowodnienie obecności polineuropatii w oparciu o badanie elektromiograficzne (EMG) lub elektroneurograficzne (ENG).
Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w kojarzeniu z napromienianiem” jako	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/2011 27 czerwca 2011	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w kojarzeniu 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.

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
świadczenia gwarantowanego		
Zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z napromienianiem”, jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego	Rekomendacja nr 46/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 27 czerwca 2011	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi 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.
Zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 72/2011 8 sierpnia 2011	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu/poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab”, poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego
Zmiana sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii na finansowanie w ramach programu zdrowotnego	Rekomendacja nr 59/2011 8 sierpnia 2011	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. Zgodnie z przekazanym przez Ministra Zdrowia projektem Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, rekomendacja dotyczy stosowania cetuksymabu w monoterapii w leczeniu paliatywnym (III linia) chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 rak okrężnicy, rak zagięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy) po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatin.
Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuksymab (Erbitux®)” z wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 33/12/2010 24 maja 2010	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuximab (ERBITUX®)” polegającą na usunięciu go z katalogu substancji czynnych”.
Stanowisko w sprawie finansowania cetuximabu (Erbitux®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego u pacjentów z	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 66/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie z środków publicznych cetuximabu (Erbitux®) 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 cisplatynie, w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatynie		
Uchwała 05/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia raków płaskonabłonkowych głowy i szyi preparatem cetuximab (Erbixem) w skojarzeniu z radioterapią.	Uchwała Rady Konsultacyjnej 05/2007 z dnia 6 września 2007 r.	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.

1.2.2. Komparatory

Jako komparatory dla cetuksymabu w monoterapii lub terapiach złożonych w przedmiotowych wskazaniach stosowane są głównie następujące schematy leczenia: chirurgia, radioterapia i chemioradioterapia z wykorzystaniem innych leków niż cetuksymab.

Chirurgia i radioterapia są skuteczne we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania nowotworu (I i II, tzn. T1–2, N0) i w tej grupie często stosuje się je jako metody samodzielne. W nowotworach bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głośni, wyniki leczenia z udziałem radioterapii i/lub chirurgii są znacznie gorsze. Rutynowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i radioterapia.

Radioterapia

Radioterapia jest podstawową metodą leczenia miejscowo zaawansowanych postaci nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi. Wykorzystuje wyższą wrażliwość komórek nowotworowych na promienie jonizujące w porównaniu do tkanki zdrowej. Może być stosowana jako jedyna forma terapii we wczesnych stopniach zaawansowania wybranych lokalizacji raka, takich jak krtani i wszystkie części gardła. W wybranych przypadkach możliwe jest stosowanie radioterapii śródtkankowej (brachyterapii), polegającej na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obręb lub sąsiedztwo guza. Brachyterapia może stanowić alternatywę leczenia chirurgicznego we wczesnych rakach wargi dolnej czy jamy ustnej, a w bardziej zaawansowanych stadiach nowotworów jest wykorzystywana jako uzupełnienie napromieniania wiązkami zewnętrznymi.

Najczęściej stosowany zakres dawek całkowitych wynosi 60-70 Gy podanych w ciągu 6-7 tygodni (RT konwencjonalna). Coraz częściej stosuje się modyfikacje frakcjonowania dawki (hiperfrakcjonacja, przyspieszona hiperfrakcjonacja, ciągła przyspieszona frakcjonacja), co pozwoliło na poprawę skuteczności leczenia miejscowego. Inną metodą jest radioterapia z trójwymiarowym planowaniem leczenia (RT konformalna, RT-3D), która pozwala na podanie wysokiej dawki jednorodnej w objętości napromienianej z maksymalną ochroną tkanek zdrowych. Najnowszą metodą RT jest napromienianie z modulacją intensywności dawki (IMRT), co pozwala zróżnicować dawkę promieniowania w obrębie samego guza.

Najczęstszymi schematami radioterapii są następujące schematy napromieniania:

- raz na dobę: całkowita dawka 70 Gy podana w 35 frakcjach, tj.: 2,0 Gy/frakcję, 5 frakcji/tydzień przez 7 tygodni;
- dwa razy na dobę: całkowita dawka 72,0-76,8 Gy podana w 60-64 frakcjach, tj.: 1,2 Gy/frakcję, 10 frakcji/tydzień przez 6-6,5 tygodnia;

Leczenie chirurgiczne

Chirurgię jako wyłączną metodę stosuje się w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0), rzadziej T2N0 zlokalizowanych w jamie ustnej, wardze dolnej oraz, alternatywnie z radioterapią, w krtani. Chirurgia pozostaje metodą pierwotnego leczenia z wyboru w przypadku raków gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania), a także zaawansowanych nowotworów jamy ustnej. Leczenie operacyjne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani (jeśli nie ma możliwości zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd). W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok

obocznych), pomimo wczesnego zaawansowania, chirurgię powinno się jednak uzupełnić radioterapią. Uzupełniającą radioterapię stosuje się natomiast rutynowo u chorych z bardziej zaawansowanymi guzami. O kwalifikacji do uzupełniającej radioterapii decyduje ostateczny wynik badania histopatologicznego materiału operacyjnego.

Wskazania do uzupełniającej pooperacyjnej radioterapii obejmują:

- niewystarczający margines resekcji (w przypadku braku makroskopowego radykalizmu należy zawsze rozważyć możliwość ponownej resekcji, a jeśli nie jest ona możliwa, radioterapię powinno się prowadzić według zasad napromieniania radykalnego);
- niepewną radykalność resekcji (resekcja guza we fragmentach, do negatywnych wycinków brzeżnych);
- naciekanie tkanek rozproszonymi ogniskami raka;
- niskie zróżnicowanie nowotworu;
- stwierdzenie nawet pojedynczego przerzutu w usuniętych węzłach chłonnych szyi.

Uzupełniającą radioterapię stosuje się rutynowo w warunkach frakcjonowania konwencjonalnego, a rekomendowana dawka całkowita wynosi 55–60 Gy, z możliwością jej podwyższenia do 66–70 Gy na obszar szczególnie dużego ryzyka nawrotu. U chorych w starszym wieku lub z upośledzonym stopniem sprawności można rozważyć skrócone napromienianie z podwyższeniem dawki frakcyjnej, na przykład dawka frakcyjna 2,5 Gy i dawka całkowita 50 Gy.

Objętość napromieniana powinna obejmować łożę po usuniętym guzie lub okolicę anatomiczną, w której był on 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).

Chemioradioterapia



Rekomendowaną metodą leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła jest chemioradioterapia. Do radioterapii można wykorzystać protokoły z cisplatyną, 5-fluorouracylem, docetakselem, paklitakselem.

W ciągu ostatnich lat chemioradioterapia stała się postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworu, w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Jest to również rekomendowana metoda leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Ponadto chemioradioterapię stosuje się rutynowo jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych (liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi, przekraczanie przez nacieki torebki węzła chłonnego, naciekanie mięśni głębokich). Rutynowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatyny w dawce 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22., 43. lub w dawce 40 mg/m² podawanej co tydzień. Zarówno chemioradioterapia, jak i niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki radioterapii cechują się znacznie wyższym nasileniem odczynów popromiennych w porównaniu z konwencjonalną radioterapią. Z tego powodu metody te powinny być stosowane w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Współcześnie duże zainteresowanie towarzyszy badaniom nad kojarzeniem tradycyjnych metod z leczeniem ukierunkowanym molekularnie (tzw. terapie celowane), opartym na osiągnięciach biologii molekularnej [1], [2], [7].

Przeszukano strony aotm.gov.pl poszukując wcześniejszych stanowisk/rekomendacji/opinii Agencji dotyczących świadczeń alternatywnych dotyczących leczenia nowotworów głowy i szyi. Podczas przeszukiwania użyto haseł: nowotwory głowy i szyi, radioterapia, chirurgia, chemioradioterapia, C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8, bleomucin sulphas, carboplatinum, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, epirubicyna, fluorouracyl, gencytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaxel, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Nie odnaleziono wcześniejszych stanowisk/rekomendacji/opinii Agencji dotyczących świadczeń alternatywnych w zakresie w zakresie analizowanej populacji (pacjenci z nowotworami głowy i szyi). W obszarze głowy i szyi mogą występować nowotwory nie zaliczane klasycznie do pojęcia nowotworów głowy i szyi na przykład czerniaki. Poniżej podano stanowiska rady odnośnie świadczeń alternatywnych w tych wskazaniach.

2. Opinie ekspertów

Tabela 4. Opinia własna eksperta

Ekspert	Stanowisko
 	<p>Cetuksymab powinien być stosowany w określonych wskazaniach klinicznych ze środków publicznych (ale nie rutynowo).</p> <p>Jeżeli chory z nowotworem głowy i szyi (nowotwory złośliwe języka, nowotwory złośliwe brzegu języka, nowotwory złośliwe dna jamy ustnej, zmiany przekraczające granice dna jamy ustnej) ma obciążony wywiad: choroby wątroby, choroby nerek, niedosłuch to z dużym prawdopodobieństwem możemy przypuszczać, że zastosowanie cisplatyny będzie na tyle toksyczne, że pacjent nie dokończy zaplanowanego leczenia. Wówczas należy rozważyć włączenie cetuksymabu jako leku pierwszego rzutu.</p>
<p>Prof. dr hab. Henryk Skarżyński</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie otorynolaryngologii</p>	<p>Stoję na stanowisku, że zgłoszony mi do oceny lek cetuksymab powinien być stosowany w wymienionych przeze mnie wskazaniach klinicznych ze środków publicznych.</p> <p>W przypadku chorych z nowotworami głowy i szyi obciążonych wywiadem chorób wątroby, chorób nerek, niedosłuchem z dużym prawdopodobieństwem możemy przypuszczać, że zastosowanie cisplatyny będzie na tyle toksyczne, że pacjent nie będzie mógł dokończyć planowanego leczenia. W takiej sytuacji wskazane będzie do rozważenia włączenie, jako leku pierwszego rzutu – cetuksymabu.</p>

3. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Przedmiotowe wskazanie zalicza się do szerszej grupy rozpoznań jakimi są nowotwory głowy i szyi. Rekomendacje ujmują problematykę leczenia nowotworów głowy i szyi wspólnie z uwagi na fakt, że zdecydowana większość to nowotwory płaskonabłonkowe cechujące się podobnymi cechami molekularnymi i możliwościami leczenia. Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących użycia cetuksymabu w nowotworach głowy i szyi.

3.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w przedmiotowych wskazaniach.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
NCCN (Stany Zjednoczone) 2011	Cetuksymab stosowany z radioterapią jest podstawowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w tym ust, jamy ustnej, części ustnej gardła, dolnej części gardła, głosni, podgłośni, zatok sitowych i szczękowych. Cetuksymab znajduje się w schemacie leczenia wraz z cisplatyną lub karboplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów głowy i szyi innymi niż z obszaru części nosowej gardła. W tym stadium zaawansowania nowotworu może być również używany samodzielnie [6]
PUO (Polska) 2011	Rutynowymi metodami leczenia u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego są leczenie chirurgiczne i radioterapia. W nowotworach bardziej zaawansowanych wykorzystuje się chemioradioterapię z udziałem cisplatyny. U chorych z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii z udziałem cisplatyny można stosować cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią [9]
PTOK (Polska) 2010	Cetuksymab z radioterapią jest alternatywą terapeutyczną, gdy jednoczesna radiochemioterapia u chorych na nowo rozpoznanego, zaawansowanego lokoregionalnie raka płaskonabłonkowego głowy i szyi jest przeciwwskazana [1]
ESMO (Europa) 2010	Brak jest jednoznacznych wytyczny odnośnie stosowania cetuksymabu z radioterapią w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi. Dodanie cetuksymabu do leczenia radioterapią zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie, wydłuża czas wolny od progresji i czas przeżycia pacjentów [10]
FESEO (Hiszpania) 2010	Leczenie radioterapią w połączeniu z cetuksymabem uznano za leczenie dla pacjentów z nieoperacyjnym rakiem głowy i szyi oraz z niewydolnością nerek, ototoksycznością lub Performance Score >1, z przeciwwskazaniami do chemioterapii i/lub w wieku powyżej lub równym 75 lat [11]
CCO (Kanada) 2009	Dodanie cetuksymabu do radioterapii jest rekomendowane u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny i/lub są w wieku powyżej 70 lat. Dodanie cetuksymabu poprawia czas przeżycia, wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji i czas do miejscowego nawrotu choroby [12]
SIGN (Szkocja) 2006	Powinno się rozważyć stosowanie cetuksymabu w połączeniu z radioterapią u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi, u których chemioterapia jest przeciwwskazana [13]

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono informację dotyczącą ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych cetuksymabu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: head and neck cancer, cetuximab, Erbitux, squamous cell cancer, chemoradiotherapy.

Data ostatniego wyszukiwania: 16.12.2013r.

NICE:

TA172 – Czerwiec 2009 – Cetuksymab w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny nie jest zalecany w leczeniu nawrotów lub postaci z przerzutami raka płaskonabłonkowego głowy i szyi [14].

TA145 – Czerwiec 2008 – Cetuksymab w połączeniu z radioterapią jest zalecany jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi jeśli jednocześnie uzyskają oni co najmniej 90

punktów w skali Karnofsky'ego oraz u których chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest przeciwwskazana [15].

SMC

2009 - Cetuksymab w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny nie jest zalecany w leczeniu nawrotów lub postaci z przerzutami raka płaskonabłonkowego głowy i szyi [16].

2006 (dotyczy cetuximab 2mg/ml) – został dopuszczony do użycia w połączeniu z radioterapią w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Należy go stosować jedynie u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub źle tolerują chemio-radioterapię, którzy mają wysoki stopień sprawności i u których nie ma dowodów na istnienie przerzutów odległych. Terapia ta może być stosowana jedynie przez specjalistów [17].

Ontario

2011 – Zaleca się finansowanie cetuksymabu jako leku dodanego do radioterapii w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie ogólnym. Dodanie cetuksymabu do radioterapii w tej grupie może przynieść korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia samą radioterapią [12].

HAS

2010- Rekomenduje się stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu nawrotów raka płaskonabłonkowego głowy i szyi lub postaci nowotworu z przerzutami [18].

2006 – Rekomenduje się stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii. [19].

PTAC

2013 – Członkowie komitetu nie mogli dojść do porozumienia w sprawie stanowiska dotyczącego stosowania cetuksymabu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatinie [20].

PBAC

2007 - Rekomenduje się stosowanie cetuksymabu w połączeniu z radioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatinie [21].

4. Finansowanie ze środków publicznych

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W latach 2012-2013 Narodowy Fundusz Zdrowia finansował leczenie cetuksymabem w ramach programu chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych wskazaniach w następujących kwotach:

Tabela 6. Koszty stosowania cetuksymabu w przedmiotowych wskazaniach w latach 2012-2013 (w PLN)

Rok	Kod rozpoznania	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2013	C02.0	1	2	58 764 PLN

Cetuksymab jest dostępny w ramach programów lekowych (B.4 – „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (ICD-10: C18 – C20) i B.52 – „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (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”)), a urzędowa cena zbytu wynosi odpowiednio 853,20 zł za 1 fiol. a 20 ml i 4 266 zł za 1 fiol. a 100 ml.

Cena netto leku Erbitux w Wielkiej Brytanii wynosi 178,10 funtów za 1 fiol. a 20 ml (894,06 zł wg kursu NBP z dnia 3.01.2014) i 890,50 funtów za 1 fiol. a 100 ml (4470,31 zł wg kursu NBP z dnia 3.01.2014).

4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Data wyszukiwania 6.02.2013.

Cancer Care Ontario: Cetuksymab w połączeniu z radioterapią w lokalnie zaawansowanym raku płaskonabłonkowym głowy i szyi jest finansowany w ramach New Drug Funding Program (NDFP). Zgodnie z rekomendacją Committee to Evaluate Drugs (CED) cetuksymab jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi zgodnie z przyjętymi kryteriami. W tej analizie autorzy uważają, że opłaca się stosować cetuksymab jako dodatek do radioterapii u pacjentów powyżej 70 roku życia. W pozostałych grupach uznano cetuksymab za kosztowo-nieefektywny z powodu znacznie wyższych kosztów w porównaniu z terapiami opartymi na pochodnych platyny. CED rekomenduje by cetuksymab był refundowany jedynie u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, bez przerzutów odległych, którzy mają powyżej 70 lat i uzyskają w skali Karnofsky'ego ≥ 90 punktów. Skala Karnofsky'ego (Karnofsky Performance Score) system punktacji pozwalający na określenie sprawności chorego. By ocenić pacjenta na ≥ 90 punktów musi mieć on co najwyżej niewielkie dolegliwości i objawy choroby i być zdolnym do normalnej sprawności. [12]

NICE (TA 145): Cetuksymab w połączeniu z radioterapią jest skuteczny klinicznie i kosztowo efektywny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, którzy uzyskują w skali Karnofsky'ego wynik ≥ 90 punktów i którzy mają przeciwwskazania do chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. [16]

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analizy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 20.02.2014 r. Zidentyfikowano 14 badań dotyczących cetuksymabu w schorzeniach głowy i szyi w bazie PubMed, 100 badań w bazie Embase oraz 4 badania w bazie Cochrane dotyczących stosowania cetuksymabu w terapii nowotworów języka.

W dniu 21.02.2014 r. przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako słowo kluczowe wykorzystano *cetuximab*. Łącznie odnaleziono 645 badań oceniających skuteczność cetuksymabu z czego 196 oceniające skuteczność w nowotworach głowy i szyi. Zawężenie wyszukiwania (frazą: „*cetuximab and tongue*”) zwróciła 21 wyników.

5.1.1. Wyniki analizy klinicznej

Z uwagi na bardzo nieliczne dane dotyczące wyników leczenia nowotworów o wybranej lokalizacji w poniższych wynikach analizy klinicznej uwzględniono dane dotyczące leczenia nowotworów głowy i szyi (części ustnej gardła).

W badaniu Schmitz 2013 odnaleziono aktualny i wyczerpujący przegląd systematyczny badań z udziałem cetuksymabu w leczeniu nowotworów głowy i szyi [22]. Poniżej zaprezentowano podsumowanie opisanych w nim badań odnoszących się do stosowania cetuksymabu w terapii nowotworu złośliwego powierzchni grzbietowej języka.

W randomizowanym badaniu fazy III (Bonner 2010) w grupie 424 pacjentów z miejscowo zaawansowaną postacią raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (stadium III lub IV) porównano leczenie radioterapią (213 pacjentów) lub radioterapią w połączeniu z cetuksymabem (211 pacjentów). Cetuksymab dodany do radioterapii przedłużał życie pacjentów z mediany 29,3 miesiąca do 49 miesięcy oraz wydłużał okres miejscowej kontroli choroby z 14,9 miesiąca do 24,4 miesiąca. Ten efekt obserwowano głównie u pacjentów z rakiem części ustnej gardła. Korzyści kliniczne były mniejsze dla pacjentów z rakiem krtani lub części dolnej gardła. Obserwowano zwiększenie wskaźnika 2-letnich wyleczeń lokoregionalnych z 48 do 56% ($p=0,02$), a wskaźnik 5-letnich przeżyć wyniósł 45,6 vs 36,4% ($p=0,018$).

W kolejnym badaniu uwzględnionym w przeglądzie (Ang 2011) pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi w stadium III/IV otrzymywali radioterapię oraz cisplatynę z lub bez cetuksymabu. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami uwzględniając długość przeżycia bez progresji choroby i całkowite przeżycie. W okresie dwuletniej obserwacji długość przeżycia bez progresji choroby obserwowano u 64,3% w grupie bez dodatku cetuksymabu a 63,4% w grupie z cetuksymabem. Odsetek żyjących pacjentów wyniósł odpowiednio 79,7% i 82,6%. W grupie leczonej schematem z cetuksymabem obserwowano wyższą toksyczność lokalną, bez wpływu na ilość zgonów spowodowanych toksycznością.

Randomizowane badanie z udziałem 117 pacjentów (Burtness 2005), w którym porównano leczenie cisplatyną w połączeniu z placebo do leczenia cisplatyną w połączeniu z cetuksymabem u pacjentów z nieuleczalnym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Leczenie z dodatkiem cetuksymabu wiązało się z wyższym odsetkiem odpowiedzi (26% vs 10%), jednak nie obserwowano istotnych różnic względem długości przeżycia bez progresji choroby i całkowitego przeżycia. Mediana czasu przeżycia wyniosła 9,2 miesiąca w

grupie w której schemat leczenia uwzględniał cetuksymab w porównaniu z 8 miesiącami w grupie placebo. Okres przeżycia wolny od choroby wyniósł odpowiednio 4,2 miesiąca i 2,7 miesiąca.

Badanie Vermorken 2008a stanowi analizę 3 prospektywnych badań fazy II z cetuksymabem u pacjentów z nawrotem lub postacią przerzutową raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, u których wystąpiła progresja choroby na chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz danych z retrospektywnej analizy różnych schematów leczniczych w podobnej grupie chorych. W jednym z badań prospektywnych cetuksymab był stosowany w monoterapii, w dwóch pozostałych w połączeniu z pochodnymi platyny. W sumie do analizowanych badań prospektywnych włączono 278 chorych. Odsetek odpowiedzi na leczenie wahał się od 10 do 13% odsetek pacjentów u których uzyskano kontrolę nad chorobą wyniósł 46-56%, mediana przeżycia wahała się od 5,2 do 6,1 miesiąca.

W kolejnym badaniu (Vermorken 2008b) do którego włączani byli pacjenci z nawrotem lub przerzutową postacią raka płaskonabłonkowego głowy i szyi badano wpływ dodania cetuksymabu do terapii złożonej z cisplatyny lub karboplatyny i fluorouracylu. Do badania włączono 442 pacjentów z czego 220 do ramienia bez cetuksymabu i 222 do ramienia z cetuksymabem. Badanie miało charakter randomizowany. Wykazano, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny istotnie poprawia medianę przeżycia z 7,4 miesiąca do 10,1 miesiąca oraz wydłuża okres wolny od progresji choroby z 3,3 miesiąca do 5,6 miesiąca. W przypadku pacjentów o dobrych rokowaniach, ze względu na stadium nowotworu, stan sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS) i wiek, korzyści z dodania cetuksymabu do chemioterapii opartej na platynie były wyraźniejsze. W przeciwieństwie do czasu przeżycia bez progresji choroby nie wykazano żadnych korzyści odnośnie całkowitego czasu przeżycia w przypadku pacjentów o KPS \leq 80 w wieku 65 lat i starszych.

Numico 2013

W przeglądzie systematycznym Numico 2013 odnaleziono analizę roli cetuksymabu w radiochemioterapii miejscowo zaawansowanego nowotworu głowy i szyi [23]. Poniżej przedstawiono wyniki tej analizy:

Tabela 7 Podsumowanie wyników badań uwzględnionych w przeglądzie Numico 2013 [23]

Autor badania	Liczba pacjentów	Schemat chemioterapii	Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie	Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie	Radiochemioterapia	Przeżycie
Haddad et al.	28	DCF+Cet	80%	100%	RT + CT	jednoroczne przeżycie 85%
Kies et al.	47	P Cb + Cet	19%	96%	RT + C	3-letnie przeżycie 91%
Mesia et al.	50	DCF + Cet	24%	78%	RT + wC + Cet	Brak danych
Argiris et al.	39	DC + Cet	5,4%	86%	wC + Cet	3-letnie przeżycie 74%
Wanebo et al.	61	Cb+P+Cet	59%	Brak danych	RT+Cb+P+Cet	2-letnie przeżycie 82%
Siewert et al	54	Cb+P+Cet	Brak danych	92%	RT+HU+F+Cet	2-letnie przeżycie 89%
Siewert et al	56	Cb+P+Cet	Brak danych	92%	RT+P+Cet	2-letnie przeżycie 91%

CT: chemioterapia RT: radioterapia; D: docetaksel; C: Cisplatyna; wC: tygodniowo Cisplatyna; F: Fluorouracyl; P: paclitaksel; Cb: Carboplatyna; Cet: Cetuximab.

Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny w bazie Cochrane dotyczący chemioterapii w leczeniu nowotworów jamy ustnej i części ustnej gardła z 2011 roku jednak nie uwzględnił on badań nad schematami leczenia z wykorzystaniem cetuksymabu poza wcześniej opisanym badaniem Bonnera [24].

5.1.2. Bezpieczeństwo

W analizie Curran 2007 [25], które dotyczyło populacji pacjentów leczonych cetuksymabem i radioterapią obserwowano takie działania niepożądane jak zapalenie błon śluzowych, zapalenie popromienne skóry, suchość ust, dysfagia, astenia, zaparcia, zmiana smaku, wymioty, ból, utratę apetytu, gorączkę, zapalenie gardła, odwodnienie, grzybicę, kaszel, zmianę głosu, biegunkę, bóle głowy, świąd skóry, reakcje na wstrzyknięcie, bezsenność, dyspepsję, zwiększone odpluwanie, infekcje, lęki, dreszcze i niedokrwistość z czego wysypka skórna o charakterze trądziku, miejscowe działania niepożądane związane z wstrzyknięciem leku, niedokrwistość, utratę masy ciała, nudności, gorączkę, bóle głowy, świąd skóry występowały częściej w grupie w której stosowano cetuksymab w połączeniu z radioterapią [25].

W przeglądzie Numico [23] przeanalizowano częstość występowania działań niepożądanych w stopniu nasilenia 3 i 4 schematów chemioterapii uwzględniających cetuksymab, które zaprezentowano poniżej.

Autor badania	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Ostra dysfagia	Toksyczność skórna	Hypomagnezemia	Neutropenia	Infekcje	Śmierć z zatrucia (toksyczna)
Pfister et al	38%	Brak danych	Brak danych	Brak danych	14%	38%	9,5%
Langer et al	54%	Brak danych	15%	Brak danych	26%	Brak danych	1,6%
Khunt et al	56%	37%	37%	0	31%	0	6,2%
Ma et al	87%	46%	20%	3%	10%	0	0
Ang et al	43%	Brak danych	25%	Brak danych	Brak danych	Brak danych	2%
Merlano et al	65%	7%	74%	Brak danych	40%	Brak danych	6,6%
Argiris et al	77%	36%	23%	0	50%	18%	4,5%
Argiris et al	54%	48%	27%	39%	36%	21%	0

W innych badaniach raportowano takie działania niepożądane jak zapalenie błony śluzowej, dysfagia, wysypka trądzikowa, zapalenie skóry, pigmentację popromienną, suche złuszczenie naskórka, martwica skóry twarzy, spadek masy ciała, suchość w ustach i bolesne przełykanie. Do najczęstszych należą reakcje skórne, zapalenie skóry, wysypka trądzikowa, zapalenie błon śluzowych i/lub jamy ustnej, dysfagia, suchość jamy ustnej i reakcje na wstrzyknięcie [26].

W analizie Vermorkena odnotowano takie działania niepożądane jak wysypka trądzikowa, zmęczenie, gorączka lub dreszcze, zmiany na paznokciach, nudności i wymioty, reakcje na wlew i duszność.

W charakterystyce produktu leczniczego znajdziemy informacje, że głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które mogą stać się ciężkie, zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią. Zwiększone jest ryzyko wystąpienia wtórnych infekcji (głównie bakteryjnych). Zgłaszano przypadki gronkowcowego zespołu oparzonej skóry, martwiczego zapalenia powięzi i posocznicy, potencjalnie śmiertelnych. Według charakterystyki produktu leczniczego jeżeli u pacjenta wystąpi nietolerowalna lub ciężka reakcja skórna (≥stopień 3. według klasyfikacji działań niepożądanych CTCAE; ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), leczenie cetuksymabem musi być przerwane. Leczenie można wznowić tylko wtedy, gdy reakcja skórna zmniejszy się do stopnia 2. Do innych reakcji niepożądanych wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego należą, reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, śródmiąższowa choroba płuc, zaburzenia elektrolitowe takie jak hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, neutropenia i powiązane z nią zakażenia i powikłania takie jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc lub posocznica, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zapalenie rogówki [8].

Można również podzielić działania niepożądane ze względu na częstość występowania:

Bardzo często ≥1/10	Często ≥ 1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥ 1/100 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/1000 do <1/1000	Bardzo rzadko (< 1/10000)	Częstość występowania nieznana
Hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, reakcje skórne, łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; zapalenie błon śluzowych,	odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia, jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała, ból głowy, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zmęczenie, zapalenie spojówek, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie powiek, zapalenie rogówki, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc		Zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczna -rozplywna naskórka	Jałowe zapalenie opon mózgowo rdzeniowych, nadkażenia zmian skórnych

--	--	--	--	--	--

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o cetuksymab u pacjentów z nowotworem złośliwym powierzchni grzbietowej języka.

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla lenalidomidu uznano radioterapię oraz chemioterapię opartą o cisplatynę lub karboplatynę.

Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 1 cykl trwania terapii.

Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

Koszty

Terapia pacjentów z nowotworem złośliwym powierzchni grzbietowej języka obejmuje radioterapię oraz chemioterapię, w skład której wchodzić mogą różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Analizę przeprowadzono dla trzech schematów, które zidentyfikowano w oparciu o wytyczne kliniczne.

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

6.3.1. Analiza kosztów konsekwencji

Korzyści zdrowotne

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentów z nowotworami głowy i szyi (w tym nowotworami języka) przedstawiono na podstawie wyników badań przytoczonych w opracowaniu Schmitz 2013, które obejmowało populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem.

Tabela 8 Odpowiedź kliniczna w populacji pacjentów z nowotworami głowy i szyi (wyniki istotne statystycznie)

Korzyść zdrowotna	Interwencja	Kontrola
	Radioterapia + cetuksymab	Radioterapia
OS [mediana, miesiące]	49	29,3
Kontrola lokoregionalna [mediana, miesiące]	24,4	14,9
	Cisplatyna + cetuksymab	Cisplatyna
Odpowiedź na leczenie [%]	26	10
	Cisplatyna lub karboplatyna i fluorouracyl + cetuksymab	Cisplatyna lub karboplatyna i fluorouracyl
OS [mediana, miesiące]	10,1	7,4

Koszty

Przy obliczaniu kosztów jednego cyklu chemioterapii cetuksymabem, przyjęto że cykl leczenia trwa 8 tygodni, a dawkowanie cetuksymabu wynosi 400 mg/m²/tydzień w pierwszym tygodniu i 250 mg/m²/tydzień przez 7 kolejnych tygodni.

Przy obliczaniu kosztów różniących pomiędzy poszczególnymi schematami terapii, założono jednakowe dawkowanie cetuksymabu, stąd kosztem różniącym poszczególne schematy terapii jest koszt cetuksymabu.

Tabela 9 Podsumowanie kosztów różniących na 1 cykl chemioterapii (7 tygodni).

Schemat terapii	Koszty różniące terapii PLN
Radioterapia vs. radioterapia + cetuksymab	■
Cisplatyna vs. cisplatyna + cetuksymab	
Cisplatyna lub karboplatyna i fluorouracyl vs. Cisplatyna lub karboplatyna i fluorouracyl + cetuksymab	

Tabela 10 Stosunek kosztów do efektywności dla odpowiedzi na leczenie schematem cisplatyna + cetuksymab w porównaniu z cisplatyną

Korzyść zdrowotna	Cisplatyna + cetuksymab	Cisplatyna	Różnica	ICER [PLN]
Odpowiedź na leczenie [%]	26	10	16	■

Koszt zwiększenia odsetka odpowiedzi o 1 % przy dodaniu cetuksymabu do cisplatyny w terapii chorych z nowotworami głowy i szyi (w tym nowotworami języka) wynosi ■.

6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Chemioterapia nowotworów złośliwych powierzchni grzbietowej języka w oparciu o schematy leczenia z udziałem cetuksymabu okazała się droższa nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią cisplatyną. Analiza główna wykazała iż zastosowanie cetuksymabu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden cykl chemioterapii średnio o ok. ■ zarówno z perspektywy wspólnej płatników jak i z perspektywy płatnika publicznego.

Stosunek kosztów do efektywności dla odpowiedzi na leczenie schematem cisplatyna + cetuksymab w porównaniu z cisplatyną podaną w monoterapii wyniósł ■.

7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na rozrzut danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

Tabela 11. Koszty stosowania cetuksymabu w przedmiotowym wskazaniu w 2013 roku

Kod rozpoznania	Liczba zgód	Wartość zgód	Ilość substancji czynnej / mg	Wartość 1 mg cetuksymabu
C02.0	1	■	■	■

7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowym wskazaniem, cetuksymab stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami klinicznymi, ceny substancji na podstawie danych przesłanych przez NFZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji oszacowanej na podstawie danych dostarczonych przez NFZ.

Oszacowania wpływu na budżet dokonano w zgodzie z założeniami analizy ekonomicznej, za komparator uznano chemioterapię cisplatyną.

Tabela 12. Zestawienie danych stanowiących podstawę oszacowania rocznych kosztów stosowania cetuksymabu u pacjentów z nowotworami złośliwymi powierzchni grzbietowej języka (ICD-10: C02.0)

Wariant	Dawkowanie / mg	Cena za mg / PLN	Długość leczenia w roku/cykle	Populacja
podstawowy	400 mg/m2/tydzień w pierwszym tygodniu i 250 mg/m2/tydzień przez 7 tygodni	8,96	6	1
minimalny	250 mg/m2/tydzień przez 8 tygodni	8,92	3	1
maksymalny	400 mg/m2/tydzień w pierwszym tygodniu i 250 mg/m2/tydzień przez 7 tygodni	8,96	9	178

Tabela 13. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Cetuksymab	C02.0. Nowotwory złośliwe powierzchni grzbietowej języka	podstawowy	██████████
		minimalny	██████████
		maksymalny	██████████

7.2. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania cetuksymabu w ramach chemioterapii w porównaniu z dotychczas stosowanymi schematami leczenia opartymi o radioterapię lub chemioterapię (cisplatyna/karboplatyna), finansowanie cetuksymabu ze środków publicznych może się wiązać z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu ██████████) z perspektywy płatnika publicznego.

8. Podsumowanie



8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 14. Przesłanki za finansowaniem wskazane przez ekspertów

Ekspert	Stanowisko
██████████	Nowotwory głowy i szyi o następującej lokalizacji: nowotwory złośliwe języka, nowotwory złośliwe brzegu języka, nowotwory złośliwe dna jamy ustnej, zmiany przekraczające granice dna jamy ustnej powinny być refundowane i pozostać w świadczeniach gwarantowanych ze względu na dużą skuteczność leczenia i niewielką toksyczność leku cetuksymab.
Prof. dr hab. Henryk Skarżyński Konsultant	Przedstawiona do oceny technologia dotyczy nie jednego, ale grupy nowotworów głowy i szyi w następujących lokalizacjach: - nowotwory złośliwe dna jamy ustnej, - nowotwory złośliwe języka,

Ekspert	Stanowisko
województki w dziedzinie otorynolaryngologii	- nowotwory złośliwe brzegu języka. Wnioskuje, aby zmiany nowotworowe, które przekraczają granice anatomiczne dna jamy ustnej były refundowane w ramach świadczeń gwarantowanych. Wynika to z osiągniętej istotnej skuteczności leczenia oraz minimalnych efektów ubocznych wynikających z niewielkiej toksyczności leku cetuksymab.

Tabela 15. Przesłanki przeciw finansowaniu wskazane przez ekspertów

Ekspert	Stanowisko
 	Nie powinny być refundowane i usunięte ze świadczeń gwarantowanych nowotwory głowy i szyi o następujących lokalizacjach: nowotwory części nosowej gardła, nowotwory złośliwe dużych gruczołów ślinowych oraz nowotwory złośliwe wargi. Na poparcie mojej opinii można znaleźć w EBM wiele publikacji (wykaz na zakończenie opinii), w których autorzy prowadząc badania na dużym materiale klinicznym, potwierdzili wyżej wymienioną tezę. Wysoki koszt leku, a co za tym idzie całej terapii jest niekorzystnym czynnikiem z punktu widzenia ekonomii leczenia.
Prof. dr hab. Henryk Skarżyński Konsultant wojewódzki w dziedzinie otorynolaryngologii	W mojej ocenie nie powinny być refundowane w ramach świadczeń gwarantowanych nowotwory głowy i szyi, w następujących lokalizacjach: - nowotwory złośliwe dużych gruczołów ślinowych, - nowotwory złośliwe wargi, - nowotwory części nosowej gardła. Opinia ta jest wynikiem oceny piśmiennictwa, gdzie na podstawie analizy dużego materiału klinicznego została potwierdzona. Zatem wysokie koszty tego leku nie uzasadniają terapii tych przypadków.

8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Powyższy kod ICD-10 odpowiada rozpoznaniu: nowotwór złośliwy powierzchni grzbietowej języka.

Problem zdrowotny

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu: C02.0 należy do grupy nowotworów głowy i szyi. Ta grupa nowotworów wiąże się z podobnymi problemami diagnostycznymi i terapeutycznymi. Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości utrudniające podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego.

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym 7,3% wśród mężczyzn i 1% wśród kobiet. Do głównych czynników ryzyka płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi zalicza się palenie papierosów ponieważ ekspozycja na zawarte w dymie tytoniowym karcynogeny przyczynia się do rozwoju zarówno stanów przedrakowych jak i raków. Do innych czynników zalicza się 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. Wirus Epsteina-Barr wydaje się odgrywać rolę w etiopatogenezie raka nosogardła, natomiast wirus HPV w brodawczakowatej postaci raka płaskonabłonkowego.

Nowotwory głowy i szyi rozwijają się na podłożu stanów przedrakowych. Stany przedrakowe objawiają się jako zmiany w obrębie błony śluzowej o charakterze białawych nalotów, białawo-szarych plam, rogowacenia lub nadmiernego rogowacenia. W zmianach przedrakowych dochodzi do zaburzenia dojrzewania komórek nabłonka, czyli dysplazji. Do typowych zmian przedrakowych w jamie ustnej należą leukoplakia, erytroplakia i lichen planus. Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne między innymi nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, epidermal growth factor receptor).

Alternatywne technologie medyczne

Do podstawowych alternatyw w leczeniu nowotworów głowy i szyi ogółem należą chirurgia, radioterapia i chemioradioterapia z wykorzystaniem innych leków niż cetuksymab. Chirurgia i radioterapia są skuteczne we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania nowotworu (I i II, tzn. T1–2, N0) i w tej grupie często stosuje się je jako metody samodzielne. W nowotworach bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głóśni, wyniki leczenia z udziałem radioterapii i/lub chirurgii są znacznie gorsze. 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 wybranych przypadkach możliwe jest stosowanie radioterapii śródtkankowej (brachyterapii). Chirurgię jako wyłączną metodę stosuje się w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0), rzadziej T2N0 zlokalizowanych w jamie ustnej, wardze dolnej oraz, alternatywnie z radioterapią, w krtani. Chirurgia pozostaje metodą pierwotnego leczenia z wyboru w przypadku raków gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania), a także zaawansowanych nowotworów jamy ustnej. Leczenie operacyjne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani (jeśli nie ma możliwości zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd). W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), pomimo wczesnego zaawansowania, chirurgię powinno się jednak uzupełnić radioterapią. Chemioradioterapia jest postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworów głowy i szyi, w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Można ją również stosować jako metodę leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Chemioradioterapię stosuje się jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych. Do chemioradioterapii można wykorzystać protokoły z cisplatyną, 5-fluorouracylem, docetakselem, paklitakselem. W praktyce klinicznej podczas leczenia zaawansowanych nowotworów głowy i szyi stosuje się radioterapię, chemioterapię z wykorzystaniem cisplatyny, radioterapię w połączeniu z cisplatyną z następową terapią cisplatyną i 5-fluorouracylem lub karbaplatyną i 5-fluorouracylem. Dodatkowo w nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych zmianach można stosować karboplatynę z cetuksymabem, gemcitabinę z winorelbina (w nowotworach nosogardła) lub kapekitabine lub winorelbina. W leczeniu wykorzystuje się także kombinacje 5-fluorouracylu z hydroksymocznikiem, cisplatyny z paklitakselem, karboplatyny paklitakselem. W terapii indukcyjnej przed radioterapią lub w chemioterapii sekwencyjnej stosuje się kombinacje docetakselu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, paklitaksel z cisplatyną i wlewami z 5-fluorouracylu. Rutynowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatyny. To właśnie chemioradioterapia z wykorzystaniem innych leków niż cetuksymab jest najbardziej adekwatną alternatywną metodą leczenia dla cetuksymabu ze względu na podobną populację chorych z chorobą w podobnym stopniu zaawansowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Cetuksymab znajduje wykorzystanie w leczeniu zaawansowanych miejscowo, przerzutowych i nawrotowych postaci raka płaskonabłonkowego głowy i szyi zazwyczaj w połączeniu z radioterapią lub jak części bardziej złożonego leczenia chemioradioterapeutycznego z wykorzystaniem innych leków. W badaniu Vermorkena, do którego włączani byli pacjenci z nawrotem lub przerzutową postacią raka płaskonabłonkowego głowy i szyi wykazano, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny istotnie poprawia medianę przeżycia oraz wydłuża okres wolny od progresji choroby. W randomizowanym badaniu fazy III przeprowadzonym przez Bonnera i wsp. wykazano, że cetuksymab w połączeniu z radioterapią przedłużał życie i wydłużał okres miejscowej kontroli u pacjentów z zaawansowaną postacią raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (stadium III lub IV). W przypadku pacjentów o dobrych rokowaniach, ze względu na stadium nowotworu, stan sprawności w skali Karnofsky (KPS) i wiek, korzyści z dodania cetuksymabu do radioterapii były wyraźniejsze. W kolejnym badaniu uwzględnionym w przeglądzie Schmitz i wsp. nie obserwowano różnic pomiędzy pacjentami z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi w stadium III/IV którzy otrzymywali radioterapię oraz cisplatynę z lub bez cetuksymabu. Analizowano między innymi długość przeżycia bez progresji choroby i całkowite przeżycie. Burtness i współpracownicy wykazali, że choć dodanie cetuksymabu do cisplatyny wiązało się z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi w stadium nieuleczalnym to nie obserwowano różnic względem długości przeżycia bez progresji choroby i całkowitego przeżycia.

Przegląd Vermorkena i wsp. stanowi analizę 3 prospektywnych badań fazy II z cetuksymabem u pacjentów z nawrotem lub postacią przerzutową raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, u których wystąpiła progresją choroby na chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Dane te zostały porównane z retrospektywną analizą różnych schematów leczenia w podobnej grupie chorych. Odsetek odpowiedzi na leczenie wahał się od 10 do 13%, odsetek pacjentów u których uzyskano kontrolę nad chorobą wyniósł 46-56%, mediana przeżycia wahała się od 5,2 do 6,1 miesiąca w schematach zawierających cetuksymab.

Według charakterystyki produktu leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych cetuksymabu należą hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, reakcje skórne, łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; zapalenie błon śluzowych, odwodnienie, w szczególności wtórne po biegunce lub zapaleniu błony śluzowej, hipokalcemia, jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała, ból głowy, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zmęczenie, zapalenie spojówek, biegunka, nudności, wymioty. Powikłania oczne i śródmiąższowa choroba płuc występują niezbyt często a bardzo poważne działania niepożądane takie jak martwica toksyczno-rozplywna naskórka, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy śmierć z zatrucia występują rzadko lub bardzo rzadko. W innych badaniach raportowano takie działania niepożądane jak zapalenie błony śluzowej, dysfagia, wysypka trądzikowa, zapalenie skóry, pigmentację popromienną, suche złuszczenie naskórka, martwica skóry twarzy, spadek masy ciała, suchość w ustach i bolesne przełykanie. Opierając się na literaturze do najczęstszych działań niepożądanych można zaliczyć reakcje skórne, zapalenie skóry, wysypka trądzikowa, zapalenie błon śluzowych i/lub jamy ustnej, dysfagia, suchość jamy ustnej i reakcje na wstrzyknięcie.

Analiza ekonomiczna

Chemioterapia nowotworów złośliwych powierzchni grzbietowej języka w oparciu o schematy leczenia z udziałem cetuksymabu nie wykazała przewagi opłacalności nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią cisplatyną. Analiza główna wykazała iż zastosowanie cetuksymabu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden cykl chemioterapii średnio o ok. [REDAKTOWANO] zarówno z perspektywy wspólnej płatników jak i z perspektywy płatnika publicznego.

Stosunek kosztów do efektywności dla odpowiedzi na leczenie schematem cisplatyna + cetuksymab w porównaniu z cisplatyną podaną w monoterapii wyniósł [REDAKTOWANO].

Wpływ na budżet płatnika

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania cetuksymabu w ramach chemioterapii w porównaniu z dotychczas stosowanymi schematami leczenia opartymi o radioterapię lub chemioterapię (cisplatyna/karboplatyną), finansowanie cetuksymabu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Cetuksymab w połączeniu z radioterapią jest rekomendowany w leczeniu bardziej zaawansowanych miejscowo postaci raka głowy i szyi przede wszystkim u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia z użyciem pochodnych platyny przez NCCN, Polską Unię Onkologii, ESMO, FESEO, CCO i SIGN. W wytycznych NCCN cetuksymab znajduje się również w schematach chemioterapii wraz z cisplatyną lub karboplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów głowy i szyi innymi niż z obszaru części nosowej gardła.

W stanowisku z 2011 roku, kanadyjskie Ontario Ministry of Health and Long-term Care zaleca finansowanie cetuksymabu jako leku dodanego do radioterapii w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym raku płaskonabłonkowym głowy i szyi w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie ogólnym. Dodanie cetuksymabu do radioterapii w tej grupie może przynieść korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia samą radioterapią

9. Piśmiennictwo

- [1] Kawecki A, Nawrocki S., (red.), Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011, http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi.pdf dostęp 20.12.2013
- [2] Jassem J, Kawecki A (red.) Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Dostępne on-line: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&ved=0CD4QFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.opk.viamedica.pl%2Fdarmowy_pdf.phtml%3Findeks%3D14%26indeks_art%3D96&ei=zXS8UsSVC8mAhAeEr4HwBg&usg=AFQjCNGM2g8OKRkWfG-Oc8ngcdLPi2OaHQ&bvm=bv.58187178,d.ZG4 dostęp 20.12.2013
- [3] Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie dostępne online: <http://85.128.14.124/krn/> dostęp 16.12.2013
- [4] <http://emedicine.medscape.com/article/847678-overview> dostęp 14.12.2013
- [5] http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_2_leczenie_szpitalne_29082009.pdf dostęp 11.12.2013
- [6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancer. Version 2.2011
- [7] Kawecki A. Nowotwory narządów głowy i szyi w Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii pod redakcją Janusza Medera, strony 5-20, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011, dostępne on-line: http://cmkp.edu.pl/eu/css_bart/dok_eu/aktualne%20zasady%20w%20onkologii.pdf dostęp 16.12.2013
- [8] Charakterystyka Produktu Leczniczego http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf dostęp 26.12.2013
- [9] Kawecki A, Nawrocki S. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 r. PUO 2011
- [10] Gregoire V., Lefebvre J-L., Licitra L., et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5): v184-v186.
- [11] Guías de Practica Clinica para el Tratamiento del Cancer de Cabeza y Cuello. Official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies. Clinical and Translational Oncology. 2010/1
- [12] http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/erbitux_head_neck_cancer.pdf dostęp 16.12.2013
- [13] Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. October 2006.
- [14] NICE technology appraisal guidance 172. Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of head and neck. June 2012
- [15] NICE technology appraisal guidance 145. Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of head and neck. March 2011
- [16] SMC Cetuximab 5 mg/ml solution for infusion. No 547/09 Statement of Advice.
- [17] http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab__Erbixux_279-06.pdf dostęp 16.12.2013
- [18] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/erbitux_ct_7363.pdf dostęp 16.12.2013
- [19] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3135_erbitux_ang.pdf dostęp 16.12.2013
- [20] http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/443/ptac-minutes-2013-05.pdf dostęp 16.12.2013
- [21] PBAC. Cetuximab, solution for iv infusion, 100mg in 50mL, Erbitux, Public Summary Document. March 2007

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8E421E2DEB795600CA257BF0001E03B8/\\$File/Cetuximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8E421E2DEB795600CA257BF0001E03B8/$File/Cetuximab.pdf) dostęp 16.12.2013

- [22] Schmitz S et al. Targeted therapies for squamous cell carcinoma of the head and neck: Current knowledge and future directions. *Cancer Treat Rev* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.09.007>
- [23] Numico G., Franco P., Cristofano A., Is the combination of Cetuximab with chemo-radiotherapy regimens worthwhile in the treatment of locally advanced head and neck cancer? A review of current evidence *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 85 (2013) 112–120.
- [24] Furness S, Glenny AM, Worthington HV et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy (Review). *The Cochrane Collaboration* 2011
- [25] 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
- [26] Bonner J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer. 5-year survival data from phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncology* 2010; 11:21-28

10. Aneks

10.1. Strategia wyszukiwania informacji

Tabela 16 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Medline (Ovid)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	cetuximab.mp. or exp cetuximab/	3741
2	(c 225 or c225 or erbitux or imc 225 or imc c225 or imc-c225 or imc225 or imcc 225 or imcc225 or monoclonal antibody C 225 or monoclonal antibody C225 or cetuximab).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	4027
3	1 or 2	4027
4	exp tongue carcinoma/ or exp tongue/ or tongue.mp. or exp tongue tumor/ or exp tongue cancer/	41298
5	(lingua or lingual or lingual frenum or tongue pressure or tongue).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	48197
6	4 or 5	49837
7	3 and 6	14

Wybrano 1

Tabela 17 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Embase (Ovid)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	cetuximab.mp. or exp cetuximab/	16608
2	(c 225 or c225 or erbitux or imc 225 or imc c225 or imc-c225 or imc225 or imcc 225 or imcc225 or monoclonal antibody C 225 or monoclonal antibody C225 or cetuximab).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	16848
3	1 or 2	16848
4	exp tongue carcinoma/ or exp tongue/ or tongue.mp. or exp tongue tumor/ or exp tongue cancer/	37512
5	(lingua or lingual or lingual frenum or tongue pressure or tongue).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	42861
6	4 or 5	45044
7	3 and 6	100

Wybrano

Tabela 18 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Cochrane Library

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Tongue] explode all trees	251
#2	MeSH descriptor: [Tongue Neoplasms] explode all trees	45
#3	lingua or lingual or lingual frenum or tongue pressure or tongue	1770
#4	c 225 or c225 or erbitux or imc 225 or imc c225 or imc-c225 or imc225 or imcc 225 or imcc225 or monoclonal antibody C 225 or monoclonal antibody C225 or cetuximab	1868
#5	#1 or #2 or #3	1774
#6	#4 and #5	34

10.2. Leki refundowane w ramach chemioterapii we wskazaniu C02.0

Tabela 19. Leki refundowane w ramach chemioterapii, wyciąg z obwieszczenia MZ, podano jedynie wskazania łączące się merytorycznie ze zleceniem.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę; 1 fiolka a 10 ml; 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	C02.0	bezpłatne
carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 5 ml; 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	14,46	C02.0	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 15 ml; 5909990816163		41,9	43,37		
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 45 ml; 5909990816170		102,06	107,16		
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 60 ml; 5909990816187		193,32	173,47		
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 100 ml; 5909990816194		270	283,5		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol.a 5 ml; 5909990450015		22,68	14,46		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg; 1 fiol.a 15 ml; 5909990450022		46,44	43,37		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg; 1 fiol.a 45 ml; 5909990450039		140,4	130,1		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg; 1 fiol.a 60 ml; 5909990662753		187,92	173,47		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg; 1 fiol.a 100 ml; 5909990662760		270	283,5		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol.a 5 ml; 5909990776726		15,66	14,46		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 15 ml; 5909990776733		46,99	43,37		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 45 ml; 5909990776740		123,9	130,1		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol.a 45 ml; 5909990787371		149,43	130,1		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol.a 5 ml; 5909990787388		17,46	14,46		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol.a 15 ml; 5909990787395		43,2	43,37		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol.a 60 ml; 5909990787401		199,24	173,47		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol.a 5 ml; 5909990477418		24,84	14,46		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol.a 15 ml; 5909990477425		41,91	43,37		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol.a 45 ml; 5909990477432		102,29	107,4		
cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg; 1 fiol.a 20 ml; 5909990180813		9,03	9,48		bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg; 1 fiol.a 50 ml; 5909990180820		21,6	22,68		
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol.a 100 ml; 5909990180837		37,8	39,69		
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol.a 10 ml; 5909990722600		8,64	9,07		
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol.a 50 ml; 5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	C02.0	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol.a 100 ml; 5909990722648		67,5	70,88		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml; 5909990838745		8,64	9,07		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 50 ml; 5909990838769		34,56	36,29		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml; 5909990894772		66,96	70,31		
cyklofosfamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg; 50 draż.; 5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15		bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg; 1 fiol.s.subs.; 5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	C02.0	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol.s.subs.; 5909990241019		54,96	57,71		
dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg; 10 fiol.; 5909990466924		196,73	162,76		bezpłatne
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg; 10 fiol.; 5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,52	C02.0	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg; 10		155,03	162,76		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
	fiol. po 100 mg; 5909991029500					
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg; 1 fiol. po 1000 mg; 5909991029807		155,03	162,76		
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg; 10 fiol. po 200 mg; 5909991029609		310,07	325,52		
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg; 1 fiol. po 500 mg; 5909991029708		77,5	81,38		
docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 1 ml; 5909990810987		228,42	226,8		bezpłatne
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 4 ml; 5909990810994		857,84	900,73		
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 7 ml; 5909990811007		2247,7	1587,6		
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg; 1 fiol. a 2 ml; 5909990777006		246,02	226,8		
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg; 1 fiol. a 8 ml; 5909990777020		997,27	907,2		
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg; 1 fiol. a 16 ml; 5909990850280		1053,97	1106,67		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 1 ml; 5909990994557		59,4	62,37		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 4 ml; 5909990994564	1013.0, Docetaxelum	226,8	238,14	C02.0	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 8 ml; 5909990994601		453,6	476,28		
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 2 ml; 5909990786466		64,8	68,04		
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 8 ml; 5909990786473		259,2	272,16		
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 16 ml; 5909990786480		486	510,3		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml; 1 fiolka po 4 ml; 5909990994328		864	907,2		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml; 1 fiolka po 6ml; 5909990994342		1296	1360,8		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml; 1 fiolka po 8ml; 5909990994359		1728	1814,4		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml; 1 fiolka po 9 ml; 5909990994366		1944	2041,2		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiolka po 1 ml; 5909991030001		216	226,8		
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml; 1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml; 5909990744688		70,92	74,47		
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml; 1 fiol. a 2 ml + 1fiol. rozp. a 6 ml; 5909990744695		283,69	297,87		
doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml; 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,07	C02.0	bezpłatne
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml; 1 fiol.a 25 ml; 5909990471027		36,72	38,56		
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg; 1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml); 5909990235612		10,93	9,07		
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg; 1 fiol.liof.; 5909990235711		36,72	38,56		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg; 1 fiol. a 5 ml; 5909991128517		8,96	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg; 1 fiol. a 5 ml; 5909990429011		9,01	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol. a 25 ml; 5909990429028		43,2	45,36		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol. a 50 ml; 5909990614837		86,4	90,72		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg; 1 fiol. a 100 ml; 5909990614844		172,8	181,44		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.a 5 ml; 5909990859405		16,09	9,07		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.a 10 ml; 5909990859443		30,24	18,14		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.a 25 ml; 5909990859474		38,88	40,82		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.a 75 ml; 5909990859481		103,68	108,86		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.a 100 ml; 5909990859535		138,24	145,15		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 25 ml; 5909990851393		36,73	38,57		
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml; 5909990983018		1014.2, Doxorubicinum liposomanum	1836		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg; 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów); 5909990213559	nonpegylatum	4297,32	4512,19		
etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol. a 2,5 ml; 5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	11,34	C02.0	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol. a 5 ml; 5909990776115		21,6	22,68		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg; 1 fiol. a 10 ml; 5909990776214		43,2	45,36		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg; 1 fiol. a 20 ml; 5909990776313		86,4	90,72		
fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml; 5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	C02.0	bezpłatne
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg; 1 fiol. a 20 ml; 5909990450633		14,57	15,3		
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg; 5 amp. a 5 ml; 5909990450657		18,21	19,12		
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol. a 20 ml; 5909990477913		14,57	15,3		
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml; 5909990477814		7,56	7,94		
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml; 5909990478019		72,85	76,49		
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml; 5909990774777		3,53	3,71		
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml; 5909990774784		7,34	7,71		
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml; 1 fiol. a 20 ml; 5909990774791		14,15	14,86		
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml; 5909990774807	70,25	73,76				
ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol.; 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	C02.0	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g; 1 fiol.; 5909990241217		217,62	228,5		
methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml; 1 fiol. a 50 ml; 5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	C02.0	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg; 50 tabl.; 5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg; 50 tabl.; 5909990453825		16,18	16,99		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg; 50 tabl.; 5909990453924		32,36	33,98		
	Trexan, tabl., 2,5 mg; 100 tabl.; 5909990111619		16,19	16,99		
	Trexan, tabl., 10 mg; 100 tabl. (1 poj.); 5909990730346		64,8	67,96		
paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 16,7 ml; 5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	C02.0	bezpłatne
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml; 5909990216406		32,4	34,02		
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 25 ml; 5909990216482		145,8	153,09		
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 50 ml; 5909990216499		291,6	306,18		
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 16,7 ml; 5909990935406		97,2	102,06		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol.a 5 ml; 5909990874347		31,32	32,89		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol.a 25 ml; 5909990874385		75,6	79,38		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol.a 50 ml; 5909990874408		151,2	158,76		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol.a 100 ml; 5909990874446		313,2	328,86		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg; 1 fiol.a 5 ml; 5909990018383		43,2	45,36		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.a 16,7 ml; 5909990018390		143,64	150,82		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg; 1 fiol.a 25 ml; 5909990018406		216	226,8		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg; 1 fiol.a 50 ml; 5909990018420		432	453,6		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml; 5909990840267		31,49	33,06		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 16,7 ml; 5909990840274		55,08	57,83		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 50 ml; 5909990840281		153,68	161,36		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1szt. - 1 fiol. a 300 mg; 5909990422463		481,14	505,2		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 szt. - 1 fiol. a 30 mg; 5909991060619		68,04	71,44		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1szt. - 1 fiol. a 100 mg; 5909991060633		226,8	238,14		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 50 ml; 5909990668878		1026,86	1021,9		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml; 5909990976010		100,22	102,19		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 16,67 ml; 5909990976027		313,63	329,31		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml; 1 fiol. a 43,33 ml; 5909990976034		843,48	885,65		
vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg; 10 fiol.s.subs. (+ rozp.); 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	C02.0	bezpłatne
vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg; 10 fiol.s.subs. (+ rozp.); 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	C02.0	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol. a 1 ml; 5909990669493		26,19	27,5		
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml; 5909990669523		125,71	132		
vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 10 fiol.a 1 ml; 5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	612,36	C02.0	bezpłatne
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 10 fiol.a 5 ml; 5909990173624		2916	3061,8		
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg; 1 kaps.; 5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32		
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg; 1 kaps.; 5909990945115		261,88	274,97		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 10 fiol.a 1 ml; 5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	612,36		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 10 fiol.a 5 ml; 5909990573349		1490,4	1564,92		
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol.po 1 ml; 5909990668045		64,8	61,24		
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml; 5909990668052		291,6	306,18		

