



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Erbitux (cetuksymab)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-11/2014

Data ukończenia: 18 czerwca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Merck Sp. z o.o. ul. Jutrzenki 137, 02-231 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Merck Sp. z o.o. ul. Jutrzenki 137, 02-231 Warszawa, Polska

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: Merck Sp. z o.o. ul. Jutrzenki 137, 02-231 Warszawa, Polska

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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.

Wykaz skrótów

5-FU/5FU	– 5-fluorouracyl
AE	– Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy
AEs	- ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL	– Analiza Kliniczna wnioskodawcy
APD	– Analiza problemu decyzyjnego wnioskodawcy
ASCO	– American Society of Clinical Oncology
AWA	– Analiza Weryfikacyjna Agencji
	– [redacted]
BIA	– Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy
BSC	– ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CAP	– kapecytabina
CAPOX, XELOX	– schemat chemioterapii zawierający: kapecytabinę i oksaliplatynę
	– [redacted]
CET	– cetuksymab
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
	– [redacted]
CTH	– chemioterapia
	– [redacted]
ECOG (skala)	– ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
	– [redacted]
EMA	– ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
	– [redacted]
	– [redacted]
	– [redacted]
ESMO	– European Society for Medical Oncology
	– [redacted]
FDA	– ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja Żywności i Leków
FLOX	– schemat chemioterapii zawierający: oksaliplatyna+ folinian wapnia lub folinian disodowy+ fluorouracyl
	– [redacted]
	– [redacted]
FOLFOXIRI	– schemat chemioterapii zawierający: irynotekan, oksaliplatyna, fluorouracyl i leukoworyna (folinian wapnia)
	– [redacted]
GUS	– Główny Urząd Statystyczny
HAS	– <i>Haute Autorité de Santé</i>
	– [redacted]
<i>i.v.</i>	– ang. <i>intravenous</i> – podanie dożylnie
IRI	– irynotekan
IRIS	– schemat chemioterapii (irynotekan + S1)
ITT	– ang. <i>intention-to-treat</i> – analiza zgodna z intencją leczenia
KCE	– <i>Belgian Health Care Knowledge Center</i>
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LV	– leukoworyna (folinian wapnia)
MHRA	– <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MZ	– Ministerstwo Zdrowia
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	– <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OXA	– oksaliplatyna
PK	– punkt końcowy
PTOK	– Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	– Polska Unia Onkologii
PZ	– program zdrowotny
RCT	– (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i>) randomizowane badania kliniczne
RD	– ang. <i>Risk Difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	– ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – skala odpowiedzi na leczenie RECIST
RJG	– rak jelita grubego
RK	– Rada Konsultacyjna
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RP	– Rada Przejrzystości
RR	– ang. <i>Relative Risk</i> – ryzyko względne
RTH	– radioterapia
SIGN	– <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO	– ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
[redacted]	[redacted]
[redacted]	– [redacted]
[redacted]	– [redacted]
[redacted]	– [redacted]

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	35
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	50
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	50
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	53
5. Ocena analizy wpływu na budżet	53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	58
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	58

5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	61
■ [REDACTED].....	62
■ [REDACTED].....	63
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	66
9.1. Rekomendacje kliniczne	66
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	68
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	69
■ [REDACTED].....	69
11. Opinie ekspertów.....	71
12. Kluczowe informacje i wnioski	73
13. Źródła.....	78
14. Załączniki	79
15. Aneks.....	81

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

24.03.2014 r.
MZ-PLA-460-16752-91/KK/14

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

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

Wnioskowane wskazanie:

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

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

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

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Merck Sp. z o.o.
ul. Jutrzenki 137
02-231 Warszawa
Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Germany

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 24 marca 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 24 marca 2014 r., pismo znak MZ-PLA-460-16752-91/KK/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny (...) produktów leczniczych:

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

we wskazaniu,

Wraz z pismem zlecającym przekazano komplet analiz farmakoekonomicznych.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 11 kwietnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-11(4)/MDa_KSE/2014 Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, po czym wezwano wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie zgodnie z pismem z dnia 13.05.2014r., znak MZ-PLR-20261-6/KB/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosków. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące uzupełnienie analizy HTA :

- „Erbitux (cetuksymab) Analiza problemu decyzyjnego; Wersja 1.2; Warszawa 2013, Health Economics Consulting;
- „Erbitux (cetuksymab) Analiza kliniczna - Wersja 1.0; Warszawa – Kraków 2013, Aestimo;
- „Erbitux (cetuksymab) Analiza kliniczna - Wersja 1.1; Warszawa – Kraków 2014, Aestimo;
- „Erbitux (cetuksymab) Analiza ekonomiczna - Wersja 1.0; Warszawa – Kraków 2013, Aestimo;
- „Erbitux (cetuksymab) Analiza ekonomiczna - Wersja 1.1; Warszawa – Kraków 2014, Aestimo;
- „Erbitux (cetuksymab) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – Wersja 1.1; Warszawa – Kraków 2014, Aestimo;
- „Erbitux (cetuksymab) Analiza racjonalizacyjna – Wersja 1.0; Warszawa – Kraków 2013, Aestimo;

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

Produkt leczniczy Erbitux jest obecnie po raz 9-ty przedmiotem oceny AOTM. Wcześniejsze oceny dotyczyły jego zastosowania w leczeniu raka jelita grubego (1 ocena dotycząca III linii leczenia oraz 1 dotycząca leczenia bez podziału na linie) oraz płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi . Aktualna ocena dotyczy zastosowania preparatu Erbitux (cetuksymab)

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rak jelita grubego		
<p>Stanowisko RK nr 72/2011 z dnia 8 sierpnia 2011r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 59/2011 z dnia 8 sierpnia 2011r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z najlepszymi dowodami naukowymi stosowanie cetuksymabu w III linii terapii przerzutowego raka jelita grubego powoduje znaczne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz ma korzystny wpływ na jakość życia chorych bez mutacji w genie KRAS. Stosowanie cetuksymabu w ramach programu zdrowotnego, we właściwie wyselekcjonowanej grupie chorych, pod bezwzględnym warunkiem stwierdzenia ekspresji receptora EGF i braku mutacji w genie KRAS, pozwoli uzyskać najlepsze korzyści kliniczne oraz zmniejszenie kosztów płatnika w porównaniu z sytuacją obecną, w której lek ten finansowany jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Konsultacyjnej, iż zgodnie z dowodami naukowymi stosowanie cetuksymabu w III linii terapii przerzutowego raka jelita grubego powoduje znaczne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz ma korzystny wpływ na jakość życia chorych bez mutacji w genie KRAS. Kryteria włączenia określone w programie zdrowotnym umożliwią podawanie leku pacjentom, u których przyniesie on największe korzyści.</p>
<p>Stanowisko RK nr 33/12/2010 z dnia 24 maja 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2010 z dnia 24 maja 2010r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuximabum (Erbix)” z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadną zmianę warunków realizacji ocenianego świadczenia, polegającą na usunięciu go z katalogu substancji czynnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> CET stosowany w terapii raka jelita grubego jest technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej, generującej jednak znaczne i nieuzasadnione koszty dla płatnika publicznego, zwłaszcza w przypadku stosowania w niewyselekcjonowanych grupach chorych. Z tego powodu nie powinien być dostępny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w CTH.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie ocenianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, poprzez usunięcie rzeczonożego produktu leczniczego z Wykazu substancji czynnych stosowanych w CTH. Zasadne jest rozważenie zasadności finansowania ze środków publicznych PZ - leczenia raka jelita grubego - obejmującego substancje czynne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego w tym wskazaniu (w tym CET).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano skuteczność CET w odniesieniu do OS i PFS w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego. Natomiast efektywność kosztowa poddanego ocenie świadczenia nie uzasadnia finansowania go w tym wskazaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem wg ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Panitumumab		
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 164/2014 i 165/2014 z dnia 2 czerwca 2014</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vect bix (panitumumab), we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” (zgodnie z treścią załączonego programu lekowego wniosek dotyczy I linii terapii)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Vect bix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka a 5 ml, kod EAN 5909990646531; Vect bix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiołka a 20 ml, kod EAN 5909990646555 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Vect bix</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>(panitumumab) (...) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia schematem panitumumab+FOLFOX-4 jest skuteczna w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Vectibix w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem objęcia finansowaniem panitumumabu we wnioskowanym wskazaniu powinno być obniżenie kosztów terapii do obecnie obowiązującego progno efektywności kosztowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 73/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. (III linia leczenia)</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 58/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. (III linia leczenia)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne najlepsze dowody naukowe wskazują, iż leczenie panitumumabem pozwala na nieznaczne wydłużenie PFS, nie udowodniono jego wpływu na wydłużenie OS oraz QoL chorych.</p> <p>W opinii RK: negatywne stanowisko wobec finansowania panitumumabu nie spowoduje ograniczenia dostępności skutecznego leczenia dla pacjentów w populacji docelowej, ponieważ w tej samej populacji może być stosowany inny lek celowany (cetuxymab), w przypadku którego wykazano zarówno korzystny wpływ na OS, jak i QoL pacjentów.</p> <p>Pomimo faktu, iż terapia panitumumabem jest tańsza od leczenia cetuxymabem, należy zauważyć, iż w rozpatrywanym przypadku niższy koszt terapii panitumumabem związany jest również z uzyskaniem mniejszej korzyści zdrowotnej, wobec czego niższa cena leku nie stanowi wystarczającej przesłanki dla finansowania panitumumabu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres 3 lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p>Rekomendacja dotyczy zastosowania panitumumabu w monoterapii w III linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego (ICD-10: C18- C20), po wcześniejszym niepowodzeniu CTH z zastosowaniem fluoropirymidyny, IRI i OXA.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Panitumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko EGFR, zaś wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność panitumumabu w leczeniu III linii raka jelita grubego (lek znacząco wydłuża medianę PFS u chorych bez mutacji w genie KRAS).</p> <p>Wskazanie 3-letniego okresu warunkowego finansowania jest związane z szybkim postępem w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego.</p>
<p>Stanowisko RK nr 64/19/2010 z dnia 7 września 2010r. (III linia leczenia)</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 32/2010 z dnia 7 września 2014 r. (III linia leczenia)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym NFZ, nie jest jasny sposób finansowania badań mutacji KRAS, czyli informacji podstawowej dla kwalifikowania pacjentów do leczenia panitumumabem. Nie jest też określone, jakie ośrodki mają kompetencje do wykonania badań mutacji KRAS i w którym momencie procesu diagnostyczno-terapeutycznego powinny być one wykonane (przy rozpoznaniu choroby, przy rozpoznaniu rozsiewu, czy po progresji II linii leczenia).</p> <p>Rada uważa natomiast za zasadne tymczasowe finansowanie kosztów leczenia preparatem panitumumab na dotychczasowych zasadach tj. w programie zdrowotnym chemioterapii niestandardowej, do</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>pod warunkiem: sprecyzowania, w tworzonym PZ leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, zasad oznaczania mutacji genu KRAS oraz metod ich finansowania, określenia ośrodków kompetentnych do wykonywania badań stanu genu KRAS oraz etapu w procesie diagnostyczno – terapeutycznym wykonywania tych badań. Do czasu wyjaśnienia powyższych kwestii Prezes Agencji rekomenduje finansowanie terapii panitumumabem na zasadach dotychczasowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rak jelita grubego jest drugim najczęstszym pod względem zachorowalności nowotworem u obu płci, jest również drugą przyczyną zgonów u mężczyzn chorych na nowotwory oraz 3-cią u</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	czasu stworzenia nowego programu zdrowotnego uwzględniającego zasady oznaczania mutacji genu KRAS oraz ponownej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego preparatu w oparciu o nowe doniesienia.	kobiet. W materiałach przedłożonych przez wnioskodawcę wykazano skutecznością kliniczną panitumumabu w III linii leczenia chorych genem KRAS typu dzikiego (stwierdzono, iż u tych chorych leczenie panitumumabem, wiązało się z osiągnięciem istotnie statystycznie dłuższej mediany OS oraz mediany PFS w porównaniu do chorych z mutacją genu KRAS). Wykazano również efektywność kosztową terapii panitumumabem, stosowanej u chorych na przerzutowego raka jelita grubego z genem KRAS typu dzikiego.
<i>Bewacyzumab</i>		
<p>Stanowisko RK nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 5/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie ocenianego świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> BEV poprawia przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego średnio o ok. 5 mies. w porównaniu do innych stosowanych obecnie schematów CTH. Ze względu na liczne i częste działania niepożądane BEV może być jedynie stosowany w ramach PZ. RK uznała jednocześnie, że koszty terapii są niewspółmiernie wysokie do osiąganych korzyści zdrowotnych i aby można uznać za zasadne finansowanie jej ze środków publicznych, wymagają istotnego obniżenia</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie ocenianego świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje na potrzebę podjęcia negocjacji cenowych w odniesieniu do produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja dotyczy zastosowania BEV w ramach I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z CTH opartą na fluoropirymidynie z irynotekanem. W przedłożonej analizie klinicznej wykazano: wydłużenie mediany OS u chorych leczonych BEV w skojarzeniu z CTH o 4,7 mies. oraz wydłużenie mediany PFS o 4,4 mies. w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej samą CTH. W grupie pacjentów otrzymujących BEV odnotowano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych względem grupy kontrolnej.</p>
<p>Uchwała RK nr 41/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu I-ego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Wobec poważnych braków i niskiej jakości analiz przedłożonych przez wnioskodawcę RK stwierdziła, iż nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu I-ego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p>	nd

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*; ang. *colorectal cancer*), jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody **ICD-10: C18-C20: C18** - Nowotwór złośliwy jelita grubego; **C19** - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego; **C20** - Nowotwór złośliwy odbytnicy

[Źródło: PUO 2013, Szczeklik 2013]

Epidemiologia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok”: „rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań).” W 2010 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły: 17,6/10⁵/rok dla kobiet oraz 29,6/10⁵/rok dla mężczyzn.

Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 r.ż., natomiast po przekroczeniu tego wieku ryzyko zachorowania wzrasta i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Rak okrężnicy występuje nieznacznie częściej niż rak odbytnicy – niezależnie od płci.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę zachorowań (w zależności od płci) oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zagięcia esicco-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce w latach 2009-2011.

Tabela 3. Liczba zachorowań oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zagięcia esicco-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce

Rozpoznanie	płeć	2011			2010			2009		
		Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności
C18	K	4381	10,8	6,8	4301	10,8	7,1	4205	10,7	7,0
	M	4811	16,3	11,9	4819	16,6	12,6	4612	16,4	12,8
C19	K	477	1,2	0,4	387	1,0	0,3	399	1,1	0,3
	M	549	1,9	0,7	565	2,0	0,6	466	1,7	0,6
C20	K	2247	5,6	2,7	2267	5,8	2,8	2148	5,5	2,6
	M	3461	11,8	6,1	3229	11,3	6,3	3173	11,5	5,7

Wsp. – współczynnik zachorowalności/umieralności (na 10⁵ mieszkańców/rok), K – kobiety; M – mężczyźni

[Źródło: PUO 2013, Szczeklik 2013; Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krr/> (data dostępu: 13.05.2014r.)]

Etiologia i patogeneza

Większość raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaka uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego, natomiast niepolipowate nowotwory jelita grubego występują na podłożu niezmięnionej makroskopowo błony śluzowej (tzw. typ raka *de novo*).

Około 65–85% przypadków stanowią raki sporadyczne, zaś pozostała część to raki występujące rodzinie.

Do czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego należą czynniki:

- **epidemiologiczne:** wiek (szczyt zapadalności przypada na 75 r.ż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- **tzw. jelitowe:** występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1-ego stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna)];
- **dietetyczne:** zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych); wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- **mieszane:** obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebyte cholecystektomii lub radioterapii (RTH).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (ang. *replication error positive*),

związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, hMLH1, PMS1 (tzw. *mismatch repair genes*, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA.

[Źródło: PUO 2013]

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania raka jelita grubego może zostać oceniony według 3 systemów:

- klasyfikacji Duke'a (najstarszej i najmniej precyzyjnej);
- zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*);
- klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) opartej na systemie *Tumor-Node-Metastasis* (TNM), będącej obecnie standardem klasyfikacji.

W poniższej tabeli przedstawiono siódmą edycję klasyfikacji UICC/AJCC:

Tabela 4. Zaawansowanie kliniczne według siódmej edycji klasyfikacji UICC/AJCC¹

Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe	Stopień zaawansowania
Tis	N0	M0	0
T1–2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1–2	N1a–c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3–4a	N1a–c	M0	IIIB
T2–3	N2a	M0	IIIB
T1–2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3–4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1–2	M0	IIIC
Każde T	Każde N	M1a	IVA
Każde T	Każde N	M1b	IVB

[Źródło: Potemski 2010]

Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego umiejscowienia i stopnia zaawansowania. Rak prawej połowy okrężnicy zwykle powoduje utajone krwawienie do jelita, z postępującą niedokrwistością. Do najczęstszych objawów raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy należą: jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień – biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie. Raka odbytnicy można zwykle wyczuć palcem podczas badania *per rectum*. Częściej I-szym objawem jest niedrożność jelita (w 6% przypadków), natomiast rzadko zdarzają się masywny krwotok lub perforacja jelita.

[Źródło: Szczeklik 2013]

Diagnostyka

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się: niedokrwistość mikrocytarną, podwyższone stężenie antygenu rakowo-płodowego (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Podstawą diagnostyki raka jelita grubego jest endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia), która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Ostatnio rośnie również znaczenie kolonografii metodą KT (wirtualnej kolonoskopii).

[Źródło: PUO 2013]

¹ Definicje cech TNM wg VII edycji klasyfikacji UICC/AJCC: **Guz pierwotny:** **TX** Guz pierwotny nie może być oceniony; **T0** Brak guza pierwotnego; **Tis** Rak *in situ*; **T1** Guz nacieka warstwę podśluzową; **T2** Guz nacieka błonę mięśniową właściwą; **T3** Guz nacieka przez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsurowiczą lub tkanki okołokrężnicze/okołoodbytnicze; **T4a** Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej; **T4b** Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury. **Regionalne węzły chłonne:** **NX** Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione; **N1a** Przerzut w 1 węzle; **N1b** Przerzuty w 2–3 węzłach; **N1c** Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej, krezce lub w niepokrytych otrzewną tkankach okołokrężniczych/okołoodbytniczych; **N2a** Przerzuty w 4–6 węzłach; **N2b** Przerzuty w co najmniej 7 węzłach. **Przerzuty odległe:** **M0** Przerzuty odległe nieobecne; **M1** Przerzuty odległe ograniczone do jednego narządu lub Przerzuty odległe w więcej niż w jednym narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Leczenie i cele leczenia

Leczenie nieresekcyjnego raka jelita grubego z przerzutami opiera się na stosowaniu chemioterapii (CTH) z zastosowaniem: 5-FU z kwasem folinowym (podanie i.v.). Podaje się również kapecytabinę p.o. oraz CTH w schemacie FOLFIRI i FOLFOX. Stosuje się również terapię ukierunkowaną molekularnie: bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuxymab i panitumumab (antagoniści EGFR – przed rozpoczęciem leczenia nimi konieczne jest wykazanie prawidłowego genu KRAS – ok. 40% chorych ma mutację tego genu, co wiąże się z brakiem skuteczności tej terapii), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (inhibitor wielokinazowy). Bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOX-4 stosuje się w II linii leczenia, zaś monoterapię cetuxymabem lub panitumumabem w III linii leczenia.

Stosuje się również paliatywne udrożnienie odbytnicy (za pomocą promieni laserowych lub plazmy argonowej, bądź rozprężalnego stentu umieszczanego w miejscu zawężenia). Stosuje się również, jeżeli to możliwe, metastazektomię. Po doszczętnym wycięciu przerzutów (z wątroby lub płuca) 5-letnie przeżycie osiąga 25-35% chorych.

[Źródło: PUO 2013, Szczeklik 2013]

Rokowanie

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

[Źródło: Szczeklik 2013]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	<ul style="list-style-type: none"> •Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka a 20 ml, kod EAN 5909990035922; •Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka a 100 ml, kod EAN 5909990035946;
Kod ATC	L01XC 06; Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	cetuxymab
Droga podania	Erbix 5 mg/ml jest podawany dożylnie przez zestaw dostępu dożylnego za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej
Mechanizm działania	<p>Cetuxymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG₁ skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.</p> <p>Cetuxymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuxymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuxymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. <i>Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i>, ADCC).</p> <p>Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.</p>

Źródło: ChPL Erbix (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 27.01.2014)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	29 czerwca 2004; data przedłużenia pozwolenia: 26/06/2009 (numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu 20ml - EU/1/04/281/003, 100 ml - EU/1/04/281/005)
Wnioskowane wskazanie	

Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Przed wlewem dożylnym: premedykacja lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu.</p> <p>Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka : 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Kolejne cotygodniowe dawki: 250 mg cetuksymabu na m² pc.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) typu dz kiego. Status mutacji powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanych metod testowych oznaczania mutacji w genach KRAS i NRAS.</p> <p>Chemioterapeutyków nie wolno podawać wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted]
Przeciwwskazania	<p>Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie.</p> <p>Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS w mCRC jest nieznan.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Merck KGaA.

Produkt leczniczy Erbitux, zawierający cetuksymab w dawce mg/ml w fiolkach po 50 ml jest również dopuszczony do obrotu przez FDA decyzją z dnia: 12 lutego 2004 r.

Źródło:

- ChPL Erbitux (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 27.01.2014);
- European Public Assessment Report (EPAR) Erbitux-H-C-558-II-62 (data dostępu 12.06.2014) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000558/WC500160158.pdf ;
- Drugs FDA (dane opublikowane na stronie Food and Drug Administration, FDA (data dostępu 12.06.2014)) <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm113714.htm> .

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Źródło: dokumenty refundacyjne

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Substancje czynne finansowane w ocenianym wskazaniu, wyszczególniono poniżej w tabeli 11, natomiast szczegółowe informacje na temat produktów leczniczych, zawierających substancje czynne stosowane w CTH w schematach FOLFOX i FOLFIRI, ich cen oraz podmiotów odpowiedzialnych przedstawiono w Aneksie do niniejszej analizy.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu –

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 rok / Wytyczne praktyki klinicznej – rak okrężnicy*	<p>W przypadku obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc należy zastosować chemioterapię neoadjuwantową/adjuwantową, z wykorzystaniem jednego ze schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX ± bewacyzumab; ✓ FOLFIRI/FOLFOX ± panitumumab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS); ✓ FOLFIRI ± cetuxymab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS); ✓ FOLFOX/CAPOX – jako terapia adjuwantowa po operacyjnym usunięciu przerzutów. <p>Zaleca się równoczesne uwzględnienie zabiegów chirurgicznych.</p>
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 rok / Wytyczne praktyki klinicznej – rak odbytnicy*	<p>U pacjentów z nieresekcyjnym przerzutowym lub nieresekcyjnym rakiem odbytnicy można rozważyć podanie 5-FU, 5-FU/LV lub kapecytabiny (rekomendacja o niższej sile - 2B) w skojarzeniu z radioterapią.</p> <p>U pacjentów z synchronicznymi nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub płuc raka okrężnicy zaleca się leczenie systemowe wg jednego ze schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX ± bewacyzumab; ✓ FOLFIRI/FOLFOX ± panitumumab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS); ✓ FOLFIRI ± cetuxymab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS); ✓ FOLFOXIRI + bewacyzumab (rekomendacja o niższej sile - 2B). <p>U pacjentów z operacyjnymi przerzutami metachronicznymi, nieleczonych wcześniej CTH, zaleca się resekcję połączoną z 6 mies. okołoperacyjną chemioterapią (przed lub po operacyjną, bądź obie) z zastosowaniem schematów: FOLFOX lub CAPOX (preferowane), FLOX, kapecytabina, lub 5-FU/leukoworyna.</p> <p>U pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną chemioterapię, jako I linię leczenia zaleca się schematy chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFOX ± bewacyzumab lub panitumumab (tylko dla typu dzikiego genu KRAS/NRAS); ✓ CAPOX ± bewacyzumab; ✓ FOLFIRI ± bewacyzumab, cetuxymab lub panitumumab (tylko dla typu dzikiego genu KRAS/NRAS); ✓ FOLFOXIRI ± bewacyzumab (rekomendacja o niższej sile - 2B); ✓ 5 FU/LV; ✓ kapecytabiny ± bewacyzumab. <p>U pacjentów, u których intensywne schematy nie są odpowiednie, rekomenduje się podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 5-FU/leukoworyna, ✓ kapecytabina ± bewacyzumab, ✓ cetuxymab lub panitumumab w monoterapii, jednak tylko u pacjentów z typem dzikim genu KRAS/NRAS (rekomendacja o niższej sile - 2B).

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Belgia	Belgian Health Care Knowledge Center (KCE), 2014 rok / Rak okrężnicy – diagnostyka, leczenie, obserwacja**	<ul style="list-style-type: none"> ✓ W wytycznych <i>Belgian Health Care Knowledge Center</i> z 2014 roku w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego rekomenduje się chemioterapię skojarzoną składającą się z fluoropirymidyn podawanych doustnie lub dożylnie i oksaliplatyny lub irynotekanu – leczenie pierwszego wyboru (rekomendacja silna). ✓ Jeżeli chemioterapia skojarzona zawiera fluoropirymidyny oraz irynotekan, fluoropirymidyny powinny być podawane dożylnie (rekomendacja słaba). ✓ Sekwencyjna lub skojarzona chemioterapia pierwszej linii może być brana pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu przerzutowego raka okrężnicy (słaba rekomendacja). ✓ U pacjentów z typem dz kim genu z rodziny RAS należy rozważyć włączenie terapii anti-EGFR (panitumumab lub cetuksymab) lub bewacyzumabu do I linii leczenia (silna rekomendacja). ✓ W przypadku pacjentów z mutacją w genie RAS należy rozważyć włączenie bewacyzumabu do leczenia I linii (silna rekomendacja).
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013 rok / Nowotwory układu pokarmowego	<p>W leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytu, w dobrym stanie sprawności ogólnej, w I linii leczenia rekomenduje się zastosowanie następujących schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFIRI; ✓ FOLFOX-4; ✓ CAPOX. <p>Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracyłem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną. Taka opcja może też być preferowana u chorych, u których dynamika choroby jest niewielka, objawy skąpe, a radykalne leczenie chirurgiczne, niezależnie od odpowiedzi na chemioterapię, niemożliwe.</p> <p>U chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia możliwe jest zastosowanie terapii celowanych molekularnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ panitumumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4; ✓ cetuksymab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOX-4; ✓ bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI. <p>Wytyczne podkreślają jednak, że dane dotyczące skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego, szczególnie w odniesieniu do bewacyzumabu i cetuksymabu, są kontrowersyjne lub sprzeczne. Zasady dotyczące chemioterapii przerzutowego raka odbytnicy są podobne jak raka okrężnicy.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje			
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2012 rok / Zalecenia postępowania w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy	Pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego klasyfikuje się do jednej z czterech grup, a następnie podejmuje się decyzję o terapii. Możliwe opcje terapeutyczne przedstawiono w tabeli poniżej.			
		Grupa	Charakterystyka	WT KRAS	MT KRAS
		0	Przerzuty ograniczone do wątroby i/lub płuc, resekcyjne	Brak lub FOLFOX	
		1	Przerzuty do wątroby lub płuc nieresekcyjne, ale potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Mogą występować również przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Pacjent może zostać poddany operacji i bardziej intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> •FOLFIRI + CET, •FOLFOX + PMAB/CET, •FOLFOX/XELOX + BEV, •FOLFOXIRI, •FOLFIRI/XELIRI + BEV, •FOLFOX/XELOX*, •FOLFIRI/XELIRI*, •IRIS*. 	<ul style="list-style-type: none"> •FOLFOX/XELOX + BEV, •FOLFOXIRI, •FOLFIRI/XELIRI + BEV, •FOLFOX/XELOX*, •FOLFIRI/XELIRI*, •IRIS*.
		2	Liczne przerzuty o różnej lokalizacji, szybka progresja choroby i/lub prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu. Możliwość zastosowania intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> •FOLFIRI + CET, •FOLFOX + PMAB •FOLFOX/XELOX + BEV, •FOLFIRI/XELIRI + BEV, •FOLFOXIRI*, •FOLFOX + CET*, •FOLFOX/XELOX*, •FOLFIRI/XELIRI*, •IRIS*. 	<ul style="list-style-type: none"> •FOLFOX/XELOX + BEV, •FOLFIRI/XELIRI + BEV, •FOLFOX/XELOX, •FOLFIRI/XELIRI, •FOLFOXIRI, •IRIS*.
3	Liczne przerzuty, brak możliwości leczenia chirurgicznego, brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> •5FU/LV lub kapecytabina, •5FU/LV/kapecytabina +BEV, •XELOX/FOLFOX, •FOLFIRI/XELIRI, •IRIS*, •PMAB/CET*, •Obserwacja**^a, •Terapia 3-składnikowa + BEV lub PMAB/Cet*^b. 	<ul style="list-style-type: none"> •5FU/LV lub kapecytabina, •5FU/LV/kapecytabina + BEV, •XELOX/FOLFOX, •FOLFIRI/XELIRI, •IRIS*, •Obserwacja**^a, •Terapia 3-składnikowa ± BEV *^b. 		

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011 rok / Wytyczne diagnostyki i leczenia raka jelita grubego	<p>Zgodnie w rekomendacją NICE 2011, w chemioterapii przerzutowego nowotworu jelita grubego w I linii leczenia zaleca się stosowanie oksaliplatyny i irynotekanu w skojarzeniu z fluoropirymidynami w jednym z poniższych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFOX, ✓ XELOX. <p>Wybór schematu uzależniony jest od obecności przeciwwskazań, spodziewanych działań niepożądanych oraz preferencji pacjenta. Dodatkowo rekomenduje się: raltitrekset w grupie pacjentów z określonymi ograniczeniami względem stosowania innych form leczenia oraz kapecytabinę w monoterapii lub tegafur z uracylem (w skojarzeniu z kwasem foliowym). Spośród leków biologicznych w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego zalecane jest stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p>W terapii przerzutowego raka jelita grubego nie rekomenduje się stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z oksaliplatyną i kapecytabiną lub fluorouracylem i kwasem foliowym, jak również stosowania w I linii leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI lub 5-FU / leukoworyną.</p>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009 rok / Wytyczne dotyczące <u>zastosowania cetuksymabu w I linii leczenia mCRC</u>	<p>Zgodnie z rekomendacją NICE 2009, w chemioterapii przerzutowego nowotworu jelita grubego w I linii leczenia, <u>cetuksymab w połączeniu ze schematami chemioterapii FOLFOX i FOLFIRI może być stosowany u pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ z usuniętym lub kwalifikującym się do usunięcia pierwotnym nowotworem jelita; ✓ z nieoperacyjnym przerzutem ograniczonym do wątroby; ✓ w stanie pozwalającym na przeprowadzenie usunięcia nowotworu jelita oraz usunięcia przerzutu do wątroby, jeżeli ten będzie się kwalifikował do operacji po terapii cetuksymabem.
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2011 rok / Wytyczne diagnostyki i leczenia raka jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> ✓ U wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego powinno się rozważyć wprowadzenie chemioterapii. ✓ W rekomendacjach wymienia się wiele aktywnych substancji, które mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym (5-fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatynę, bewacyzumab, <u>cetuksymab</u>) oraz w monoterapii (5-fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, irynotekan, tegafur z uracylem, <u>cetuksymab</u> i panitumumab). Jako podstawę leczenia wymienia się fluoropirymidyny. ✓ Leczenie skojarzone 5-FU/leukoworyna+ oksaliplatyna/kapecytabina i oksaliplatyna lub 5-FU/leukoworyna/irynotekan są preferowanymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z dobrym stanem ogólnym i prawidłowym funkcjonowaniem organów. ✓ W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują 5-FU lub leukoworyny bądź też leki te są dla nich nieodpowiednie, zaleca się rozważenie wprowadzenia do leczenia raltitreksedu. ✓ <u>Zgodnie z rekomendacjami możliwe jest zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI w I linii leczenia nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego</u>, natomiast w przypadku resekcyjnych przerzutów do wątroby zaleca się stosowanie uzupełniającej chemioterapii schematem FOLFOX przez okres 6 mies. ✓ Wytyczne nie rekomendują zastosowania cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem CAPOX. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania panitumumabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, gdyż zostały opublikowane przed datą rejestracji wskazania terapeutycznego w I linii leczenia. ✓ <u>Mimo, że zastosowanie cetuksymabu i panitumumabu skutkuje poprawą wyników, ich wykorzystywanie nie jest rekomendowane u pacjentów opornych na chemioterapię</u>. Dodatkowo panitumumab nie jest rekomendowany jako monoterapia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego bez mutacji genów z rodziny RAS po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi w swoim składzie fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan. ✓ Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach nie jest rekomendowany u pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy ze względu na brak efektywności kosztowej.

FOLFOX – schemat chemioterapii (oksalipiatyna + fluorouracyl i leukoworyna); **FOLFIRI** – schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie); **FOLFOXIRI** – schemat chemioterapii (irynotekan, oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna); **CAPOX** i nazwa zamienna **XELOX** – schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna); **XELIRI** – schemat chemioterapii (kapecytabina + irynotekan); **IRIS** – schemat chemioterapii (irynotekan + S1); **5-FU** – 5-fluorouracyl; **LV** – leukoworyna; **CTH** – chemioterapia; **WT** – gen niezmutowany/typ dziki (ang. *wild type*); **MT** – gen zmutowany (ang. *mutation type*); **EGFR** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*); **CET** – cetuksymab; **PMAB** – panitumumab; **BEV** – bewacyzumab

* cytowane rekomendacje NCCN 2014 zostały zaklasyfikowane na poziomie 2A (rekomendacje oparte na dowodach niższej klasy niż w przypadku rekomendacji na poziomie 1, przy jedyności NCCN odnośnie stosowności danej interwencji) z wyjątkiem rekomendacji przy których zamieszczono adnotację 2B (rekomendacje oparte na dowodach niższej klasy niż w przypadku rekomendacji na poziomie 1, przy braku jedyności NCCN odnośnie stosowności danej interwencji)

** w cytowanych rekomendacjach KCE 2014 wyróżniono „rekomendacje silne” (korzystne i pożądane efekty interwencji wyraźnie dominują nad efektami niepożądanymi, zaleca się by interwencja została wprowadzona do praktyki lub efekty niepożądane wyraźnie dominują nad korzystnymi i pożadanymi efektami interwencji i nie zaleca się jej wprowadzenia do praktyki) oraz „rekomendacje słabe” (korzystne i pożądane efekty interwencji prawdopodobnie dominują nad efektami niepożądanymi, przypuszczalnie zaleca się by interwencja została wprowadzona do praktyki lub efekty niepożądane prawdopodobnie dominują nad korzystnymi i pożadanymi efektami interwencji i przypuszczalnie nie zaleca się jej wprowadzenia do praktyki)

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p><i>W ramach pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego stosowana jest obecnie chemioterapia według schematu FOLFOX lub FOLFIRI</i></p>	<p><i>Stosowanie cetuksymabu (...) w skojarzeniu z chemioterapią (schemat FOLFIRI) u chorych na uogólnionego raka jelita grubego może zastąpić wyłączonej chemioterapię według wymienionych schematów.</i></p>	<p><i>Najtańszą metodą pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest chemioterapia według schematu FOLFOX lub FOLFIRI.</i></p>	<p><i>Dotychczas najskuteczniejszą metodą pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest chemioterapia według schematu FOLFOX lub FOLFIRI.</i></p>	<p><i>Rekomendowaną metodą pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest chemioterapia według schematu FOLFOX lub FOLFIRI [Źródło: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013]</i></p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CTH trójlekowa wg programu FOLFOXIRI (...)stosowana w Polsce jedynie incydentalnie; • CTH dwulekowa wg programu FOLFOX – ok. 15-25% chorych; • CTH dwulekowa wg programu XELOX – ok. 10-20% chorych; • CTH dwulekowa wg programu FOLFIRI (lub zbliżony program z udziałem IRI) – ok. 40-50% chorych; • Monoterapia z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyn (FU lub CAP) – ok. 10-15% chorych; • Leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych – w wymienionym wskazaniu może dotyczyć w Polsce jedynie ograniczonej liczby chorych; • BSC – prawdopodobnie ok. 5-10% chorych. 	<p><i>Wnioskowany program leczenia może w rzeczywistej praktyce klinicznej zastąpić częściowo CTH dwulekową FOLFIRI oraz FOLFOX/XELOX.</i></p>	<p><i>Najtańszym programem leczenia stosowanym we [wnioskowanym – przypis analityka] wskazaniu (...) jest stosowanie monoterapii pochodnymi fluoropirymidyn (fluorouracyl lub kapecytabina).</i></p>	<p><i>Za najskuteczniejszą metodę CTH chorych na zaawansowanego raka jelita grubego spośród wymienionych w punkcie 5 [kolumna 2 – przypis analityka] uważa się obecnie stosowanie dwulekowej (bądź trójlekowej) CTH z udziałem OXA, bądź IRI w skojarzeniu z pochodnymi fluoropirymidyn (FU lub CAP). Te metody leczenia są od ok. 12 lat uważane za standardowe metody chemioterapii w tej sytuacji klinicznej.</i></p>	<p><i>Zgodnie z Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Viamedica, Gdańsk 2013 terapie wymienione w punkcie 5 [kolumna 2 – przypis analityka] są wymienione wśród opcji postępowania terapeutycznego I linii CTH paliatywnej u chorych na uogólnionego raka jelita grubego.</i></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<i>Powyższe dane mają charakter szacunkowy i oparte są na doświadczeniach i obserwacjach własnych.</i>				
Ekspert PUO	<i>Obecnie w I linii leczenia stosuje się wyłączną CTH. Większość chorych otrzymuje uproszczone schematy FOLFOX4 i uproszczony schemat FOLFIRI. Odsetek procentowy jest zmienny i wprowadzenie w ostatnich latach programu lekowego z FOLFOX4 w II rzucie leczenia w połączeniu z bewacyzumabem odwróciło proporcję stosowania tych dwóch rodzajów chemioterapii na rzecz FOLFIRI w 1 rzucie. Obecnie 60-70% chorych otrzymuje FOLFIRI, a 30-40% chorych FOLFOX4 [dane własne].</i>	<i>Rozpoczęcie finansowania cetuksymabu doprowadzi do „zastępowania wyłącznej CTH przez leczenie skojarzone”. Pozostawienie programu lekowego w formie zaprezentowanej do oceny należy oceniać iż spowoduje: 1)zastąpienie stosowania chemioterapii FOLFIRI u 30-40% chorych na rzecz chemioterapii FOLFIRI z cetuksimabem (wartość szacunkowa: 50% chorych z odpowiednim profilem biomarkerowym * 70% chorych odfiltrowanych przez inne kryteria dostępowe) 2)pozostawienie dotychczasowej populacji 60-70% chemioterapii FOLFIRI</i>	<i>Chemioterapia FOLFOX lub FOLFIRI Istnieją dane mówiące o równości obu rodzajów chemioterapii w 1 rzucie leczenia [Źródło: J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22(2):229-37.]</i>	<i>Brak badań porównawczych. (...)</i>	<i>Ekspert nie odniósł się do pytania.</i>

CTH – chemioterapia; IRI – irynotekan; FU – fluorouracylu; CAP – kapecytabina; OXA – oksaliplatyna; BSC – ang. best supportive care – najlepsze leczenie objawowe; PUO – Polska Unia Onkologii

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu:

Substancja czynna	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
folinian wapnia (leukoworyna)*	nowotwory złośliwe	bezpłatnie	0 PLN
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
folinian wapnia (leukoworyna)*	wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji	bezpłatnie	0 PLN
kapecytabina	nowotwór złośliwy jelita grubego (ICD-10: C18)	bezpłatnie	0 PLN
karboplatyna			
cisplatyna	nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19)		

Substancja czynna	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
cyklofosfamid	nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20) (wybrane wskazania zgodnie z wnioskiem refundacyjnym)		
dakarbazyna			
doksorubicyna			
etopozyd			
fluorouracyl*			
ifosfamid			
irynotekan*			
lanreaotyd			
mitomycyna			
oktreotyd			
oksaliplatyna			
winblastyna			
winkrystyna			
winorelbina			

*składowa schematu chemioterapii FOLFIRI rekomendowanego we wnioskowanym wskazaniu

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[redacted] jako komparator dla cetuksymabu [redacted]

W opinii analityków AOTM wybór komparatora jest zasadny, bowiem jest on zgodny z treścią odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w których oprócz [redacted] rekomenduje się również podawanie [redacted]

[redacted] oraz z opiniami nadesłanymi przez ankietowanych ekspertów praktyki klinicznej.

Wybrane opcje terapeutyczne są dopuszczone do obrotu na terenie Polski [redacted]

Opis komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	Wybór zasadny

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu przeprowadzonego wg strategii wyszukiwania dla badań wtórnych i pierwotnych zaimplementowanych w głównych bazach informacji medycznych, wybranych zgodnie z wytycznymi Agencji (*Medline, Embase, Cochrane* – data pierwszego wyszukiwania: 13 luty 2013 rok, data aktualizacji wyszukiwania: 20 listopada 2013), analizie pełnych tekstów poddano łącznie 35 publikacji, spośród których żadna nie spełniała w całości kryteriów włączenia do przeglądu. Nie zidentyfikowano badań wtórnych, w których oceniano by skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu [REDACTED]

Wyniki potwierdzono w wyszukiwaniu kontrolnym przeprowadzonym przez Agencję dniami 8 i 9 kwietnia 2014 roku. W analizie klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę dokonano skrótego opisu [REDACTED], dotyczących populacji [REDACTED]

(w przeglądzie [REDACTED]) oceniano wiele populacji z różnymi rodzajami nowotworów, w tym [REDACTED].

Opisane badania obejmowały:

- 12 opracowań dotyczących oceny monoterapii cetuksymabem lub terapii cetuksymabem [REDACTED] lub z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *Best Supportive Care*): [REDACTED];
- 4 publikacji dotyczących terapii przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR ogółem, obejmujących cetuksymab [REDACTED].

Spośród wyżej wymienionych jedynie w pracach [REDACTED], natomiast metaanalizę przeprowadzono w badaniach [REDACTED].

Ponieważ nie odnaleziono badań wtórnych, których wyniki mogłyby stanowić źródło bezpośrednich dowodów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, odstąpiono w AWA od analizy wyników opracowań włączonych do przeglądu przez wnioskodawcę, a ich skrócony opis znajduje się w analizie klinicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie badań pierwotnych

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukiwania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: *Medline*, *Embase* i *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) – zastosowane źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo korzystano z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych i wtórnych,

, przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych, towarzystw naukowych oraz konsultowano się z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii. Wyszukiwanie opracowań pierwotnych przeprowadzono 13 lutego 2013 roku oraz 20 listopada 2013 roku (wyszukiwanie aktualizacyjne). Zastosowano hasła dotyczące populacji, wnioskowanej technologii, oraz typu badania. Nie zastosowano ograniczeń do punktów końcowych, czasu oraz języka.

Analicy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniach: 8 i 9 kwietnia 2014 roku. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które powinny zostać włączone przez wnioskodawcę do analizy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>✓ [redacted]</p> <p>✓ [redacted]</p>	Brak	[redacted]
Interwencja	✓ cetuksymab [redacted]	✓ [redacted]	Brak uwag

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 14. Charakterystyka [redacted] do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

--	--	--	--	--

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, iż badanie [REDACTED], jednakże w toku weryfikacji danych, przedstawionych w analizie wnioskodawcy, nie zidentyfikowano niniejszego zapisu w publikacjach pełnotekstowych z niniejszego badania ([REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 15. Definicje wybranych punktów końcowych [REDACTED] włączonego do przeglądu wnioskodawcy

Punkt końcowy	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 16. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	brak

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej, przedłożonej przez wnioskodawcę, odstąpiono od wykonania syntezy ilościowej wyników (metaanalizy) z uwagi na włączenie do AKL [Redacted]

[Redacted]

Podobnie, w dodatkowej ocenie klinicznej cetuxymabu wykonano syntezę jakościową [Redacted]

[Redacted]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności dostarczonej przez wnioskodawcę

[Redacted]

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Szczegółowe przedstawienie tychże wyników dostępne jest w AKL wnioskodawcy.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]. Szczegółowy opis wszystkich wyników, odnoszących się do jakości życia, dostępny jest w analizie klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę.

[Redacted]

[Redacted]

działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Erbitux, opublikowanych na stronie internetowej URPL. (stan wiedzy na dzień 05.06.2014 r.)

Podczas weryfikacji w AOTM, odnaleziono publikację „Cétuximab - Erbitux^o et cancer du côlon (suite). Trop d'effets indésirables”; *La Revue Prescrire, październik 2010, tom 30 N°324, str. 732*, opublikowaną we francuskojęzycznych *Prescrire*. W publikacji tej podkreślono, iż pomimo faktu, iż cetuksymab został zarejestrowany w I do III linii leczenia mCRC, ze względu na potwierdzone bardzo częste występowanie zdarzeń niepożądanych, tj.: biegunki, infekcji skórnych oraz zaburzeń elektrolitowych, w praktyce lepiej jest unikać stosowania cetuksymabu w leczeniu mCRC – niezależnie od linii terapii. Należy jednakże podkreślić, iż powyższy artykuł został oparty o wyniki otrzymane dla subpopulacji chorych z WT-KRAS, nie zaś w podgrupie pacjentów, zgodnych z przedmiotem zlecenia MZ (WT-RAS: WT-KRAS i WT-NRAS).

Ponadto odnaleziono również trzy artykuły, opublikowane w latach 2010-2014 w anglojęzycznym *Prescrire*, w których cetuksymab został wymieniony jako jeden z leków związanych z występowaniem następujących zdarzeń niepożądanych:

- indukowanej lekami wysypki trądzikopodobnej [„Drug-induced acneiform rash”, *Prescrire International, Październik 2010, tom 19: N°109*], która w przypadku stosowania cetuksymabu występowała w postaci krostek lub grudek, zlokalizowanych głównie na twarzy, głowie, klatce piersiowej i plecach. Zwykle pojawia się ona w 1. tyg. terapii i u połowy pacjentów zanika samoistnie w przeciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia cetuksymabem;
- opóźnionym gojeniu się ran [„Drugs that delay wound healing”, *Prescrire International, Kwiecień 2013, tom 22: N°137*]. Dostępne dane kliniczne sugerują, iż stosowanie celowanych inhibitorów EGFR, w tym cetuksymabu, może spowalniać proces gojenia się ran. Jest to związane z mechanizmem działania tych leków, skutkującym hamowaniem angiogenezy i/lub wzrostu komórek oraz z ich toksycznością w odniesieniu do komórek naskórka. Ponadto w Wielkiej Brytanii (MHRA) zaobserwowano wystąpienie przypadku zakażenia rany u chorego leczonego cetuksymabem.
- indukowanym lekami uszkodzeniem rogówki [„Drug-induced corneal damage”, *Prescrire International, Kwiecień 2014, tom 23: N°148*]. Stosowanie inhibitorów EGFR w tym cetuksymabu może powodować zapalenie rogówki, owrzodzenia i perforacje rogówki.

Źródła: URPL 2009: BIULETYN LEKÓW BIULETYN LEKÓW 2009, Nr 3 2009, Nr 3; http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/97/original/Biuletyn_Nr_3_2009.pdf?1282749776 (data dostępu: 6.06.2014 r.); „Cétuximab - Erbitux^o et cancer du côlon (suite). Trop d'effets indésirables”; *La Revue Prescrire, październik 2010, tom 30 N°324, str. 732*; „Drug-induced acneiform rash”, *Prescrire International, Październik 2010, tom 19: N°109*; „Drugs that delay wound healing”, *Prescrire International, Kwiecień 2013, tom 22: N°137*; „Drug-induced corneal damage”, *Prescrire International, Kwiecień 2014, tom 23: N°148*.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cetuksymabu

(data pierwotnego wyszukiwania: 10. kwietnia 2013 r., data aktualizacji: 28. listopada 2013 r.).

Zidentyfikowano łącznie 13 publikacji

które spełniały

predefiniowane kryteria włączenia do AE wnioskodawcy.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[REDACTED]

Technika analityczna

[REDACTED]

Porównywane interwencje

[REDACTED]

Perspektywa

[REDACTED]

Horyzont czasowy

[REDACTED]

Dyskontowanie

[REDACTED]

Koszty

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Model

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </table>		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																						
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]																					
[REDACTED]																								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																					

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



[Redacted]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	■	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	■	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	■	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	■	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	■	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	■	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	■	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	■	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	■	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	■	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	■	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

EMA w raporcie *Assessment report* dla produktu leczniczego Vectibix (EMA/413562/2013-

[Redacted]

raport () podaje, że częstość mutacji tylko w eksonie 2 genu KRAS wynosi około 43% i jest to najczęściej występująca mutacja w genach RAS. Natomiast zgodnie z danymi z bazy COSMIC (*Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer*) gromadzącej oraz udostępniającej dane dotyczące częstości występowania mutacji genów u pacjentów z nowotworami, mutacja genu KRAS występuje w 34,74% przypadków. Oznacza to, że średnio 65,26% pacjentów posiada gen KRAS typu dzikiego.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31.

Tabela 32. Alternatywne oszacowania chorobowości wielkości populacji docelowej dla PMAB + FOLFOX – na podstawie opinii ekspertów

Ekspert*	Chorobowość (rocznie)	Roczna liczba pacjentów stosujących PMAB+FOLFOX po objęciu finansowaniem PMAB w I linii leczenia mCRC
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski (KK)	35 000 – 40 000	2000^
Prof. dr hab. Zbigniew Wojtukiewicz (KW)	-	100-200

[Redacted]	17000-19000	170
------------	-------------	-----

* przedstawione dane stanowią szacunki własne eksperta; ^Uwaga AOTM: wiekość populacji przedstawionej przez eksperta oszacowano dla terapii anty-EGFR (PMAB, CET) w linii mCRC.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]


[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ekspert	[Redacted]
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[Redacted]
Prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	[Redacted]
 Ekspert PUO	[Redacted]

Ekspert	
	<p>[Redacted content]</p>

* podkreślenia własne analityka AOTM

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących wnioskowanej technologii, w bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, w których zaleca się podawanie w

(w przypadku jednej rekomendacji – KCE 2014, nie doprecyzowano w jakim skojarzeniu należy podawać cetuksymab). Odnalezione rekomendacje oparte są na wynikach przeglądów dostępnych doniesień naukowych i zostały opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* w 2014 roku (dwie rekomendacje), *Belgian Health Care Knowledge Center (KCE)* w 2014 roku, *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* w 2013 roku, *European Society for Medical Oncology (ESMO)* w 2012 roku, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* w 2011 roku oraz *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* w 2009 roku. Zgodnie z wytycznymi *NCCN 2014*,

w przypadku: obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc jako terapia neoadjuwantowa/adjuwantowa; synchronicznych nieresekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc raka okrężnicy oraz u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną CTH. Podobnie wytyczne *ESMO 2012*

. Też terapii, zgodnie z rekomendacją *ESMO 2012*, mogą być również poddawani chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych oraz z licznymi przerzutami o różnej lokalizacji, jak również z szybką progresją choroby i/lub prawdopodobieństwem gwałtownego pogorszenia stanu oraz równoczesną możliwością zastosowania intensywnej chemioterapii. Dodatkowo w polskich rekomendacjach klinicznych, opracowanych przez *PTOK* w 2013 roku, rekomenduje się stosowanie wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu

i doprecyzowuje się, że wskazane jest łączenie terapii CET z wariantami chemioterapii FOLFIRI i FOLFOX-4. Najważniejsze informacje z ww. rekomendacji klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne dot. podania CET w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia mCRC

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 rok USA	Wytyczne praktyki klinicznej – rak okrężnicy i odbytnicy (przedstawione w dwóch publikacjach)*	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<p>✓ W przypadku obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc należy zastosować CTH neoadjuwantową/adjuwantową, z wykorzystaniem m.in. schematu chemioterapii FOLFIRI ± CET (t. [redacted]). Zaleca się równoczesne uwzględnienie zabiegów chirurgicznych.</p> <p>✓ U pacjentów z synchronicznymi nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub płuc raka okrężnicy zaleca się leczenie systemowe wg jednego ze schematów CTH, w tym m.in. FOLFIRI ± CET ([redacted]).</p> <p>U pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną CTH, jako I linię leczenia zaleca się m.in. schemat chemioterapii FOLFIRI ± CET ([redacted]).</p>
Belgian Health Care Knowledge Center (KCE), 2014 rok Belgia	Rak okrężnicy – diagnostyka, leczenie, obserwacja**	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<p>✓ U pacjentów z typem dzikim genu z rodziny RAS należy rozważyć włączenie terapii anti-EGFR (m.in. cetuksymab) – silna rekomendacja</p> <p>(komentarz AOTM: bez doprecyzowania w rekomendacji z jakim schematem chemioterapii należy podawać cetuksymab)</p>
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013 rok Polska	Nowotwory układu pokarmowego	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<p>✓ U chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia możliwe jest zastosowanie terapii celowanych molekularnie m.in. cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOX-4.</p>
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2012 rok Europa	Zalecenia postępowania w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<p>Cetuksymab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI jest rekomendowany w przypadku następujących grup pacjentów, u których stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ nieresekcyjne przerzuty do wątroby lub płuc, ale potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu CTH indukcyjnej. Mogą występować również przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, pacjent może zostać poddany operacji i bardziej intensywnej CTH, ✓ liczne przerzuty o różnej lokalizacji, szybka progresja choroby i/lub prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu, możliwość zastosowania intensywnej CTH.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2011 rok Szkocja	Wytyczne diagnostyki I leczenia raka jelita grubego	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<p>✓ Możliwe jest zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI w I linii leczenia nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego.</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), rok 2009 Wielka Brytania	Wytyczne dotyczące zastosowania cetuksymabu w I linii leczenia mCRC	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<p>Możliwe jest zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ z usuniętym lub kwalifikującym się do usunięcia pierwotnym nowotworem jelita; ✓ z nieoperacyjnym przerzutem ograniczonym do wątroby; ✓ w stanie pozwalającym na przeprowadzenie usunięcia nowotworu jelita oraz usunięcia przerzutu do wątroby, jeżeli ten będzie się kwalifikował do operacji po terapii cetuksymabem;

CET – cetuksymab; CTH – chemioterapia.

*cytowane rekomendacje NCCN 2014 zostały zaklasyfikowane na poziomie 2A (rekomendacje oparte na dowodach niższej klasy niż w przypadku rekomendacji na poziomie 1, przy jedyności NCCN odnośnie stosowności danej interwencji) z wyjątkiem rekomendacji przy których zamieszczono adnotację 2B (rekomendacje oparte na dowodach niższej klasy niż w przypadku rekomendacji na poziomie 1, przy braku jedyności NCCN odnośnie stosowności danej interwencji)

** w cytowanych rekomendacjach KCE 2014 wyróżniono „rekomendacje silne” (korzystne i pożądane efekty interwencji wyraźnie dominują nad efektami niepożądanymi, zaleca się by interwencja została wprowadzona do praktyki lub efekty niepożądane wyraźnie dominują nad korzystnymi i pożądanymi efektami interwencji i nie zaleca się jej wprowadzenia do praktyki) oraz „rekomendacje słabe” (korzystne i pożądane efekty interwencji prawdopodobnie dominują nad efektami niepożądanymi, przypuszczalnie zaleca się by

interwencja została wprowadzona do praktyki lub efekty niepożądane prawdopodobnie dominują nad korzystnymi i pożądanymi efektami interwencji i przypuszczalnie nie zaleca się jej wprowadzenia do praktyki)

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania obejmującego strony internetowe Agencji HTA na świecie (Francja, Wlk. Brytania, Szkocja, Kanada, Australia, Nowa Zelandia), odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla odnoszące się do stosowania cetuksymabu w leczeniu mCRC. Trzy z nich dotyczyły leczenia pacjentów z ekspresją EGFR, dziką wersją genu KRAS w skojarzeniu z chemioterapią (SMC 2009, SMC 2010, HAS 2009), zaś w czwartej (CED 2011) nie przedstawiono konkretnych kryteriów, koniecznych do spełnienia przez pacjentów przed rozpoczęciem terapii cetuksymabem. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie dotyczyła dokładnie wnioskowanego wskazania,

Rekomendacja HAS 2009 była pozytywna, choć w uzasadnieniu wskazano, iż na podstawie aktualnej wiedzy nie można oszacować wpływu cetuksymabu na poprawę zdrowia publicznego.

Rekomendacja CED 2011 była negatywna ze względu na brak efektywności kosztowej w porównaniu do alternatywnych technologii (inny inhibitor EGFR). Ostatecznie, po zawarciu porozumienia z producentem dotyczącego kosztów terapii, podjęto decyzję o finansowaniu cetuksymabu w ramach „New Drug Funding Program” w III linii leczenia.

Rekomendacja SMC 2009 była negatywna. Jako powód podano brak przedstawienia wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej. W rekomendacji SMC 2010 dopuszczono do refundacji stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na mCRC z ekspresją EGFR i WT-KRAS. Lek może być stosowany w . Pozytywna rekomendacja jest uzależniona od dostępności leku w ramach „Patient Access Scheme”.

W rekomendacjach HAS 2009, CED 2011 i SMC 2009 nie sprecyzowano czy odnoszą się one

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CED (Kanada) rok 2011	Finansowanie cetuksymabu w leczeniu mCRC	Zalecenia: rekomendacja negatywna Uzasadnienie: CET pozytywnie wpływa na leczenie mCRC, jednak alternatywne metody postępowania (inny inhibitor EGFR) dają podobne efekty przy niższych kosztach. Na podstawie rekomendacji CED i porozumienia z producentem dotyczącego kosztów terapii, podjęto decyzję o finansowaniu CET w leczeniu mCRC w ramach „New Drug Funding Program” po spełnieniu określonych kryteriów w III linii leczenia.
SMC (Szkocja) rok 2010	Finansowanie cetuksymabu (5 mg/ml; 20ml i 100 ml) w leczeniu pacjentów z mCRC, z ekspresją EGFR i dziką wersją genu KRAS w połączeniu z chemioterapią	Zalecenia: rekomendacja pozytywna Uzasadnienie: CET może być stosowany jedynie u pacjentów którzy wcześniej nie byli leczeni na mCRC, z przerzutami do wątroby które nie kwalifikują się do usunięcia operacyjnego, ale które potencjalnie będą mogły być usunięte chirurgicznie jeżeli wystąpi odpowiedź na leczenie CET. W rekomendacji wzięto pod uwagę dostępność CET w ramach „Patient Access Scheme”, dzięki czemu zwiększa się efektywność kosztowa technologii. Rekomendacja pozytywna jest uzależniona od ciągłości dostępu pacjentów do CET w ramach „Patient Access Scheme”.
SMC (Szkocja) rok 2009	Finansowanie cetuksymabu (5 mg/ml; 20ml i 100 ml) w leczeniu pacjentów z mCRC, z ekspresją EGFR i dziką wersją genu KRAS w połączeniu z chemioterapią	Zalecenia: rekomendacja negatywna Uzasadnienie: Producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej.
HAS (Francja) rok 2009	Finansowanie cetuksymabu (5 mg/ml; 20ml i 100 ml) w leczeniu pacjentów z mCRC: ✓z ekspresją EGFR, WT-KRAS w połączeniu z chemioterapią ✓lub w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem	Zalecenia: rekomendacja pozytywna Uzasadnienie: Na podstawie dostępnych danych, można jedynie przypuszczać iż zastosowanie CET u pacjentów z mCRC, ekspresją EGFR oraz WT-KRAS, pozytywnie wpłynie na przeżywalność i śmiertelność. Na podstawie aktualnej wiedzy, pozytywny wpływ CET na zdrowie publiczne jest niemożliwy do oszacowania.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	oraz z nietolerancją irynotekanu	

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące cetuksymabu (produkt leczniczy Erbitux) w - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014 (2 rekomendacje)	+			-
	Belgia	KCE 2014	+			Nie doprecyzowano z jakim schematem chemioterapii należy podawać cetuksymab
	Polska	PTOK 2013	+			-
	Europa	ESMO 2012	+			-
	Szkocja	SIGN 2011	+			-
	Wielka Brytania	NICE 2009	+			-
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CED 2011			+	Po zawarciu porozumienia dotyczącego kosztów, refundacja w ramach „New Drug Funding Program” w III linii leczenia
	Szkocja	SMC 2010		+		Refundacja dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów, pod warunkiem dostępności leku w ramach „Patient Access Scheme”
	Szkocja	SMC (2009)			+	-
	Francja	HAS (2009)			+	-

10.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W opinii wszystkich ekspertów finansowanie ze środków publicznych cetuksymabu (produktu leczniczego Erbitux) jest uzasadnione. Eksperti uzasadniali swoje opinie wynikami randomizowanego badania, w którym wykazano, iż w porównaniu do wyłącznej chemioterapii, istotnie poprawiło odsetek uzyskanych odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 57,3% vs 38,5%) oraz znacząco wydłużało medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio 9,6 vs 7,6 mies.) i wydłużało medianę czasu całkowitego przeżycia chorych (odpowiednio 23,5 vs 19,5 mies.).

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>Finansowanie jest uzasadnione, ponieważ dodatkowa analiza wyników badania III fazy CRISTAL (...) wykazała, że – w porównaniu do wyłącznej chemioterapii według schematu FOLFIRI – zastosowanie cetuksymabu łącznie z wymienioną chemioterapią w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego (uogólnienie) raka jelita grubego z prawidłowym stanem genów RAS wydłuża znamienne czas przeżycia ogółem o 7,8 miesiąca (...).</p>	<p>Nie dotyczy – cetuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, które zastosowane łącznie z chemioterapią (schemat FOLFIRI) w ramach pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego z prawidłowym stanem genów RAS wydłuża czas przeżycia ogółem w porównaniu do wyłącznej chemioterapii (różnica znamienna statystycznie i znacząca klinicznie)</p>	<p>Finansowanie cetuksymabu stosowanego łącznie z chemioterapią według schematu FOLFIRI w ramach pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego z prawidłowym stanem genów RAS może być rozważane pod warunkiem potwierdzenia nieobecności przeciwwskazań wymienionych w załączonym projekcie programu.</p> <p>Finansowanie cetuksymabu w przedmiotowym wskazaniu może być rozważane jedynie pod warunkiem uzyskania przekonujących dowodów analizy farmakoekonomicznej.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>Aktywność CET w skojarzeniu z CTH w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego oceniano w 2 badaniach RCT (CRYSTAL i OPUS). W grupie chorych z prawidłowo funkcjonującym genem KRAS dołączenie CET do CTH wiązało się z istotną poprawą odsetka odpowiedzi na leczenie, istotnym wydłużeniem mediany PFS i wydłużeniem mediany OS. Dołączenie CET do CTH paliatywnej FOLFIRI u chorych z obecną mutacją w genie KRAS nie wiązało się z istotną poprawą wyników leczenia.</p> <p>W badaniu klinicznym FIRE-3 porównano stosowanie CET+FOLFIRI vs BEV+FOLFIRI w ramach I linii CTH paliatywnej chorych na uogólnionego raka jelita grubego bez mutacji w egzonie 2 genu KRAS. Dodatkowo sprawdzano obecność mutacji w egzonach 3 i 4 genu KRAS, egzonach 2, 3 i 4 genu NRAS oraz w genie BRAF. W grupie chorych bez mutacji w genach RAS odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 65,5%, mediana PFS wyniosła 10,4 mies., zaś mediana OS wyniosła 33,1 mies. Wyniki tego badania potwierdzają przydatność klinicznej oceny obecności mutacji w genach RAS w trakcie kwalifikacji do leczenia CET w skojarzeniu z FOLFIRI.</p> <p>Zgodnie z zmianami w ChPL, przed kwalifikacją do leczenia CET,</p>	<p>Nie znajduję</p>	<p>Wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii ukierunkowanej na cele molekularne zlokalizowane w komórce nowotworowej (tzw. terapia celowana) może przyczynić się do poprawy wyników leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego. Potwierdzają to wyniki badań RCT II i III fazy. W grupie chorych na mCRC bez obecnej mutacji w genach RAS stosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR w skojarzeniu z CTH paliatywną I linii może prowadzić do istotnej poprawy odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz istotnego wydłużenia PFS i OS w porównaniu do wyłącznej CTH.</p> <p>Terapia CET we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach u chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest obecnie zalecana jako jedna z opcji terapeutycznych terapii I, II i III linii w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society of Medical Oncology, ESMO) oraz amerykańskich zaleceniach National Comprehensive Cancer Network, NCCN.</p> <p>W związku z powyższym ekspert uważa, iż umożliwienie finansowania terapii cetuksymabem ze środków publicznych jest w pełni zasadne.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>[REDACTED]</p> <p>Ekspert PUO</p>	<p>konieczne jest ustalenie statusu mutacji w genach RAS.</p> <p>Skuteczność udowodniona w badaniu III fazy z losowym doбором chorych (badanie CRYSTAL). Badanie pierwotnie nie wskazywało na zysk w zakresie przeżyć całkowitych (HR 0.93, nie istotne statystycznie - NEJM 2009, 360,1408-17), ale po uzupełnieniu danych o biomarkery (KRAS) uzyskano znamienne statystycznie, choć mniej istotne klinicznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (HR = 0.796, 95% CI 0.67-0.946, P=0.0093 w populacji ITT; JCO 2011,29,15,2011-19).</p> <p>Badanie to jest obecnie powszechnie odbierane jako badanie w którym wykazano istotność statystyczną dla przeżycia całkowitego i tworzy równoważny standard postępowania w RJG (dublet chemioterapii z bewacyzumabem, cetuksimabem lub panitumabem).</p>	<p>Pojedyncze badanie kliniczne potwierdza skuteczność połączenia Erbituxu z chemioterapią. Żadne inne badanie kliniczne 3 fazy prowadzone przez grupy akademickie nie potwierdza wyników badania rejestracyjnego, choć większość tych badań prowadzona była w sposób mniej usystematyzowany. Niektóre z badań klinicznych wykazały co więcej negatywny wpływ dodatku Erbituxu na przeżycia u pacjentów z dobrym rokowaniem w grupie ogólnej pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (NewEPOC, COIN).</p> <p>Tym samym leczenie powinno być finansowane wyłącznie w sytuacji pełnej zgodności ze schematem leczenia opisanego w rejestracyjnym badaniu klinicznym w którym wykazano istotny wpływ leku na przeżycie.</p>	<p>Erbix powinien być finansowany w 1 rzucie leczenia paliatywnego w warunkach opisanych badaniem CRYSTAL (leczenie w rytmie co 7 dni w połączeniu z intensywnym schematem FOLFIRI) po uzupełnieniu opisu kwalifikacji o nowe definicje biomarkerowe które zaleciła uzupełnienie Europejska Agencja Medyczna (EMA), tj. ocena mutacji KRAS / NRAS.</p>

CET – cetuksymab, BEV – bewacyzumab; CTH – chemioterapia; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24 marca 2014 r.; znak MZ-PLA-460-16752-91/KK/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu, [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (ICD-10: C18-C20: C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego; **C19** - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego; **C20** - Nowotwór złośliwy odbytnicy) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W 2010 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły: 17,6/10⁵/rok dla kobiet oraz 29,6/10⁵/rok dla mężczyzn.

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi (*NCCN 2014, KCE 2014, PTOK 2013, ESMO 2010, NICE 2011*), w leczeniu [REDAKTOWANE] obok standardowych schematów chemioterapii, wśród których preferowane są FOLFOX, FOLFIRI i CAPOX (inaczej XELOX), zaleca się stosowanie terapii celowanych molekularnie z zastosowaniem panitumumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu, przy czym dwa pierwsze powinny być stosowane wyłącznie u pacjentów bez mutacji w genach z rodziny RAS. W większości przypadków leczenie celowane molekularnie rekomendowane jest w skojarzeniu ze standardowymi schematami chemioterapii. W wielu wytycznych rekomenduje się również podawanie kapecytabiny w monoterapii, szczególnie w przypadku stwierdzonej nietolerancji irynotekanu czy oksaliplatyny oraz u pacjentów w gorszym stanie ogólnym.

[REDAKTOWANE] jako komparator dla cetuksymabu [REDAKTOWANE]

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

Skuteczność kliniczna

Analizę kliniczną (AKL) wnioskodawcy wykonano dla populacji chorych na [REDAKTOWANE] leczenia zastosowano terapię [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W przeprowadzonej analizie weryfikacyjnej Agencji w szczególności skupiono się na wynikach analizy skuteczności [REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę schemat leczenia nie stanowił komparatora dla wnioskowanej interwencji, wyniki badania należy traktować jako dane uzupełniające.

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

Wyniki analizy skuteczności dla porównania

Wyniki badania dowodzą

Wyniki analizy skuteczności dla porównania

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Ponadto zgodnie z odnalezionymi przez analityków AOTM artykułami, opublikowanymi we francusko- oraz angielskojęzycznym *Prescrire* stosowanie [redacted] wiązało się z: występowaniem wysypki trądzikopodobnej (w postaci krostek lub grudek, zlokalizowanych głównie na twarzy, głowie, klatce piersiowej i plecach) i uszkodzeń rogówki, jak również opóźnionym gojeniu się ran (co ma związek z mechanizmem działania ocenianego leku). Często obserwowano również: biegunki, infekcje skórne oraz zaburzenia elektrolitowe.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących stosowania wnioskowanej technologii [redacted], w bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych, w których zaleca się podawanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (w przypadku jednej rekomendacji – KCE 2014, nie doprecyzowano w jakim skojarzeniu należy podawać cetuksymab) jako [redacted]. Wytyczne NCCN 2014 zalecają stosowanie cetuksymabu [redacted]

[REDAKTOWANE] . Podobnie wytyczne
ESMO 2012 rekomendują [REDAKTOWANE]

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

Ponadto odnaleziono również 4 rekomendacje refundacyjne (2 pozytywne- SMC 2010, HAS 2009 i 2 negatywne- CED 2011 i SMC 2009) odnoszące się do stosowania cetuksymabu w leczeniu mCRC. Trzy z nich dotyczyły leczenia pacjentów z ekspresją EGFR, dziką wersją genu KRAS w skojarzeniu z chemioterapią (SMC 2009, SMC 2010, HAS 2009), zaś w czwartej (CED 2011) nie przedstawiono konkretnych kryteriów, koniecznych do spełnienia przez pacjentów przed rozpoczęciem terapii cetuksymabem. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Pozytywne rekomendacje SMC 2010 oraz HAS 2009, zalecają podawanie CET u chorych, odpowiednio: wcześniej nieleczonych na mCRC, z przerzutami do wątroby, niekwalifikującymi się do usunięcia operacyjnego, ale będącymi potencjalnie resekcyjnymi w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie [REDAKTOWANE]

13. Źródła

Problem decyzyjny	
ChPL Erbitux	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux (data ostatniej aktualizacji ChPL: 27.01.2014 r.)
Potemski 2010	Potemski P., Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 6, 283–289
PUO 2013	Krzakowski M., Warzocha K. red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
Szczekliak 2013	Gajewski P. red., Interna Szczekliaka. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2014	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer, ver. 3.2014; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (data dostępu: 05.05.2014r.)
	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Rectal Cancer, ver. 3.2014; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (data dostępu: 05.05.2014r.)
KCE 2014	Health Care Knowledge Center: COLON CANCER: DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP; KCE REPORT 218; 2014; https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_218_Colon_cancer.pdf (data dostępu: 05.05.2014r.)
PTOK 2013	Krzakowski M., Warzocha K. red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
ESMO 2012	Schmol H. J., et all: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making; Annals of Oncology 23: 2479–2516, 2012
NICE 2011	NICE clinical guideline 131: Colorectal cancer The diagnosis and management of colorectal cancer; Issued: November 2011; http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56998/56998.pdf (data dostępu: 05.05.2014r.)
SIGN 2011	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN 126 - Diagnosis and management of colorectal cancer; December 2011; http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf (data dostępu: 05.05.2014r.)
NICE 2009	NICE technology appraisal guidance 176: Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer, Issued: August 2009; http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf (data dostępu 03.06.2014r.)
Analiza kliniczna	
PTOK 2013	Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica. Gdańska 2011.
Prescrire 2010	Drug-induced acneiformrash. Rev Prescrire May 2009;30(319):349-352.
Prescrire 2010a	Cetuximab (Erbitux) et colon (suite). Trop d'effets indésirables. La Revue Prescrire Octobre 2010;30(324):732.
Prescrire 2013	Drugs that delay wound healing. Rev Prescrire December 2012;32(350):911-916.
Prescrire 2014	Drug-induced corneal damage. Rev Prescrire December 2013;33(362):908-913.
URPL 2009	Biuletym Leków 2009 nr 3 dostępne na: http://bjp.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/97/original/Biuletyn_Nr_3_2009.pdf?1282749776
Rekomendacje refundacyjne	

CED 2011	CED. Rekomendacja CED w sprawie finansowania cetuksymabu. http://www.heal h.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/erbitux_%20metastatic_colorectal_cancer.pdf (data dostępu: 04.06.2014)
SMC 2010	SMC. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Erbitux (cetuksymab). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbitux_RESUBMISSION_FINAL_January_2010_for_website.pdf (data dostępu: 04.06.2014)
SMC 2009	SMC. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Erbitux (cetuksymab). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbitux_FINAL_March_2009_Amended_26.06.09.pdf (data dostępu: 04.06.2014)
HAS 2009	HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Erbitux (cetuksymab). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/erbitux_-_ct-6366.pdf (data dostępu: 04.06.2014)

Analiza ekonomiczna/ wpływu na system ochrony zdrowia

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

14. Załączniki

Zal. 1. [redacted] „Erbix (cetuksymab)” [redacted]

Analiza problemu decyzyjnego; Wersja 1.2; Warszawa 2013, Health Economics Consulting;

- Zal. 2. [redacted]; „Erbix (cetuxymab) [redacted]”, Analiza kliniczna - Wersja 1.0; Warszawa – Kraków 2013, Aestimo;
- Zal. 3. [redacted]; „Erbix (cetuxymab) [redacted]”, Analiza kliniczna - Wersja 1.1; Warszawa – Kraków 2014, Aestimo;
- Zal. 4. [redacted]; „Erbix (cetuxymab) [redacted]”, Analiza ekonomiczna - Wersja 1.0; Warszawa – Kraków 2013, Aestimo;
- Zal. 5. [redacted]; „Erbix (cetuxymab) [redacted]”, Analiza ekonomiczna - Wersja 1.1; Warszawa – Kraków 2014, Aestimo;
- Zal. 6. [redacted]; „Erbix (cetuxymab) [redacted]”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – Wersja 1.1; Warszawa – Kraków 2014, Aestimo;
- Zal. 7. [redacted]; „Erbix (cetuxymab) [redacted]”, Analiza racjonalizacyjna – Wersja 1.0; Warszawa – Kraków 2013, Aestimo;

15. Aneks

Tabela 48. Przegląd substancji czynnych, wchodzących w skład chemioterapii w schemacie FOLFOX i FOLFIRI, refundowanych w Polsce w

Nazwa postać i dawka leku	opakowanie	kod EAN	grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Poz. odpł.	WDŚ
FLUOROURACYL								
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	B	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	B	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	B	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	B	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	B	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	B	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71	B	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71	B	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86	B	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	73,76	73,76	B	0
IRYNOTEKAN								
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	B	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	B	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	B	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	B	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	B	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	267,84	281,23	281,23	B	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	B	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	B	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	1025.0, Irinotecanum	64,8	68,04	68,04	B	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69	B	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38	B	0

²⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)

Nazwa postać i dawka leku	opakowanie	kod EAN	grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Poz. odpł.	WDŚ
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45	B	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99	B	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05	B	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08	B	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49	B	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93	B	0
OKSALIPLATYNA								
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990641437	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	B	0
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990641444	1031.0, Oxaliplatinum	86,4	90,72	85,05	B	0
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. á 40 ml	5909990686179	1031.0, Oxaliplatinum	162	170,1	170,1	B	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	B	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254	1031.0, Oxaliplatinum	81	85,05	85,05	B	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990827381	1031.0, Oxaliplatinum	151,2	158,76	158,76	B	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990084852	1031.0, Oxaliplatinum	37,8	39,69	39,69	B	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990084869	1031.0, Oxaliplatinum	70,2	73,71	73,71	B	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990683291	1031.0, Oxaliplatinum	140,4	147,42	147,42	B	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50 mg)	5909990018345	1031.0, Oxaliplatinum	194,4	204,12	42,53	B	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml (100 mg)	5909990018352	1031.0, Oxaliplatinum	378	396,9	85,05	B	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150 mg)	5909990081424	1031.0, Oxaliplatinum	540	567	127,58	B	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151	1031.0, Oxaliplatinum	43,74	45,93	42,53	B	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168	1031.0, Oxaliplatinum	81	85,05	85,05	B	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206	1031.0, Oxaliplatinum	154,44	162,16	162,16	B	0
LEUKOWORYNA (folinian wapnia)								
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990885077	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	27,86	29,25	29,25	B	0
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiolek a 10 ml	5909990885084	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	139,32	146,29	146,29	B	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	5909990042043	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	48,6	51,03	51,03	B	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990042050	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	71,28	74,84	74,84	B	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	5 amp.a 3 ml	5909990356515	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	27,22	28,58	28,58	B	0

Nazwa postać i dawka leku	opakowanie	kod EAN	grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Poz. odpł.	WDŚ
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	5909990356522	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	81,54	85,62	85,62	B	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	5909990356546	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	32,61	34,24	34,24	B	0
Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 kaps.	5909990356713	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	21,6	22,68	22,68	B	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990750412	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	101,52	106,6	106,6	B	0
Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10 fiol.	5909990123421	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	69,12	72,58	72,58	B	0
Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	10 fiol.	5909990123520	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	77,76	81,65	81,65	B	0
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991117511	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	20,52	21,55	21,55	B	0
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991117528	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	36,72	38,56	38,56	B	0
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991117566	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	90,72	95,26	95,26	B	0
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991117597	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	163,08	171,23	171,23	B	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; Poz. odpł. – poziom odpłatności; WDŚ -wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; B- bezpłatnie.

.....