



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

### **Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak jelita grubego (C18-C20)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leku Erbitux w schemacie dawkowania innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.8.2017

Data ukończenia: 4 grudnia 2017 r.

**Wykaz skrótów**

<b>AOTMiT, Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADCC</b>	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane
<b>AWMSG</b>	ang. All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CET</b>	cetuksymab
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIS</b>	rak nieinwazyjny (carcinoma in situ)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CRC</b>	rak jelita grubego (ang. colorectal cancer)
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>DLT</b>	toksyczności limitujące wielkość dawki (ang. dose limiting toxicities)
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>ECOG</b>	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFR</b>	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu
<b>ESMO</b>	ang. European Society for Medical Oncology
<b>FOLFIRI</b>	irynotecan, leukoworyna, fluorouracyl
<b>FOLFOX/FLOX</b>	5-fluorouracyl, kwas folinowy i oksaliplatyna
<b>HAS</b>	fran. Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IRI</b>	irynotekan
<b>KRAS</b>	białko z rodziny RAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>mCRC</b>	rak jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer)
<b>MTD</b>	maksymalna tolerowana dawka (ang. maximum tolerated dose)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	ang. National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NE</b>	nie oceniane (ang. not evaluated)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. National Institute for Health and Care Excellence
<b>NR</b>	nie raportowano (ang. not reported)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PBAC</b>	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawa z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne. (Dz.U. 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)

---

<b>PTAC</b>	ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>q1w</b>	podanie co tydzień
<b>q2w</b>	podanie co 2 tygodnie
<b>SD</b>	uzyskanie stabilnej postaci choroby (ang. stable disease)
<b>SMC</b>	ang. Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>WT</b>	dz ki typ (ang. wild type)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
<b>XELIRI</b>	kapecytabina z irynotekaniem
<b>XELOX</b>	kapecytabina z oksaliplatyną

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	7
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>8</b>
4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji.....	8
4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	8
4.1.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia .....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	9
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	10
<b>5. Opinie ekspertów.....</b>	<b>11</b>
<b>6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....</b>	<b>11</b>
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	11
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	11
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>13</b>
7.1. Analiza kliniczna.....	13
7.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	13
7.1.2. Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo .....	14
<b>8. Finansowanie ze środków publicznych .....</b>	<b>30</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	30
8.2. Wydatki płatnika publicznego.....	31
<b>9. Podsumowanie .....</b>	<b>32</b>
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>35</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>37</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	37
11.2. Diagram PRISMA .....	39

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2017-11-09

PLA.4604.881.2017.PP.1, zmodyfikowane  
pismem znak: PLA.4604.881.2017.PP.2 z  
dnia 10.11.2017 r. (data wpływu do AOTMiT:  
14.11.2017 r.)

### Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Wydanie z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków: Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, kod EAN: 5909990035946; Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN: 5909990035922, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji, w programie lekowym "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)", jako dodatkowy schemat dawkowania: brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

### Typ zlecenia:

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

### Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

### Oceniana technologia:

- Erbitux (cetuksymab)

Produkty lecznicze Erbitux, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105) we wskazaniach zgodnych z ChPL przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających cetuksymab**

Nazwa Handlowa	Zawartość opakowania	EAN	Podmiot odpowiedzialny
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990035946	Merck KGaA
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990035922	Merck KGaA

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), pismem z dnia 6 listopada 2017 r. znak PLA.4604.881.2017.PP.1, zmienionym pismem z dnia 10.11.2017 r., znak PLA.4604.881.2017.PP.2, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków **Erbix** w **dotatkowym schemacie dawkowania** innym niż wymieniony w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: „*brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała*”. Obecnie funkcjonujący zapis to: „*400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym dwie godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki) w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia). (...) Cetuksymab – stosowany w odstępach 7-dniowych*”.

Produkty lecznicze Erbitux (cetuksymab) były przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach oznaczonych kodem ICD-10: C18 – C20. Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 4.2. *Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą*.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń;
- przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej w ocenianym dawkowaniu.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do czasu zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano ani jednej odpowiedzi.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definicja

**ICD-10: C18** - rak okrężnicy; **C19** - rak zagięcia esico-odbytniczego; **C20** - rak odbytnicy

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu.

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza błaskę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a gruczołowym odbytnicy.

##### Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 000 przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 000 przypadków, 9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). Umieralność jest niższa u kobiet niż u mężczyzn.

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2014 roku w Polsce zachorowało łącznie 17 700 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn). Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

##### 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 w stadium B, C i D, przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ok. 40%).

##### Leczenie

Podstawą leczenia raka jelita grubego jest chirurgia. W celu optymalizacji terapii u części chorych z miejscowo i regionalnie zaawansowaną chorobą leczenie operacyjne powinno być skojarzone z chemioterapią lub w przypadku raka odbytnicy – z radioterapią albo radiochemioterapią.

*Źródło: KRN 2017, KRN 2017a, Szczeklik 2017*

#### 3.2. Liczebność populacji

Nie dotyczy, ponieważ rozważany problem decyzyjny odnosi się do zasadności wprowadzenia możliwości stosowania cetuksymabu w dawce off-label, tj. 500 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie, nie zamiast a obok dawki standardowej co dałoby możliwość wyboru, bez wpływu na liczbę pacjentów przyjmujących cetuksymab w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje odnoszące się do mechanizmu działania substancji czynnej będącej przedmiotem zlecenia.

**Tabela 2. Oceniana interwencja (cetuksymab) – mechanizm działania**

<b>Substancja czynna</b>	cetuksymab
<b>Kod ATC</b>	L01XC 06
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Droga podania</b>	Erbitux 5 mg/ml jest podawany dożylnie przez zestaw dostępu dożylnego za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,</li> <li>• w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,</li> <li>• w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.</li> </ul> <p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,</li> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.</li> </ul>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG<sub>1</sub> 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>Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, 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

#### 4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych dla produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab). Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. oceniana interwencja jest obecnie refundowana w ramach programu lekowego B.4. oraz B.52.



**Tabela 3. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną cetuksymab**

Nazwa Handlowa		EAN	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane (ICD-10)
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990035946	Merck KGaA	29/06/2004	<p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dziego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na iryrotekanie,</li> <li>• w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,</li> <li>• w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatinie oraz iryrotekanie, i u których występuje nietolerancja iryrotekanu.</li> </ul> <p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,</li> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.</li> </ul>
	1 fiol. po 20 ml	5909990035922			

Źródło: Obwieszczenie MZ, ChPL Erbitux

#### 4.1.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia

Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia to **dodatkowy schemat dawkowania** stosowany w leczeniu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20). Erbitux (cetuksymab) jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

#### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające cetuksymab były już przedmiotem oceny AOTMiT, we wskazaniach określonych kodami ICD-10:

- C18-C20 – w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (B.4.);
- C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12.0, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9 - w ramach programu lekowego "Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie" (B.52).

W poniższej tabeli zebrano informacje o rekomendacjach Prezesa oraz stanowiskach i opiniach Rady Przejrzystości Agencji w sprawie programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”.

**Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości dotyczące cetuksymabu we wskazaniu nowotwór jelita grubego**

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 160/2014 do zlecenia 069/2014 z dnia 30.06.2014 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: – Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka a 20 ml, – Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka a 100 ml, w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2014 do zlecenia 069/2014 z dnia	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 –	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka a 20 ml, kod EAN 5909990035922

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
30.06.2014 r.	C20"	(...)"
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 197/2014 do zlecenia 069/2014 z dnia 30.06.2014 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)"	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka a 100 ml, kod EAN 5909990035946 (...)"
Opinia Rady Przejrzystości nr 71/2016 z dnia 7 marca 2016 r.	Wprowadzenie zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)" oraz przygotowanie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania i wpływu na budżet dla leków zawierających substancje czynne: cetuksymab i panitumab	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)", polegającej na zastąpieniu w kolumnie „Świadczeniobiorcy", w części nr 2: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnych cetuksymab oraz panitumumab", w punkcie „2.1 Kryteria Kwalifikacji", podpunktu nr 11 w brzmieniu: „potwierdzenie prawidłowego stanu genu KRAS (wykluczenie mutacji w kodonach 12 oraz 13 eksonu 1) oraz obecności białka EGFR w co najmniej 1% komórek nowotworowych", następującym zapisem „potwierdzenie prawidłowego stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów)".

#### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Nie dotyczy, ponieważ rozważany problem decyzyjny dotyczy wprowadzenia obok obowiązującego dawkowania cetuksymabu w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)" opcji dodatkowej, tj. dawkowania 500 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie obok 500 mg/m<sup>2</sup> co tydzień.

## 5. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych, natomiast nie przekazali oni odpowiedzi.

## 6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach niniejszego opracowania, w dniu 27.11.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianej substancji czynnej cetuksymab w przedmiotowym wskazaniu, tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w odniesieniu do dodatkowego schematu dawkowania „*brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała*”. Przeszukano następujące źródła:

- PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej);
- ESMO (European Society for Medical Oncology);
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: polskie (PTOK) z 2013 r. (aktualizowane w 2015 r.), europejskie (ESMO) z 2016 r. oraz amerykańskie (NCCN) z 2017 r. (2 dokumenty).

W wytycznych PTOK 2013 i ESMO 2016 nie wymieniono zastosowania cetuksymabu we wnioskowanym schemacie dawkowania. Został on wskazany w wytycznych amerykańskich.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd informacji o schemacie dawkowania cetuksymabu w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<b>PTOK 2013</b> (aktual. w 2015 r.) Polska	Cetuksymab jest jedną z opcji terapeutycznych <b>jednak nie wymieniono wnioskowanego schematu dawkowania (wytyczne odnoszą się jedynie do schematu zgodnego z ChPL)</b> .
<b>ESMO 2016</b> Europa	Cetuksymab jest jedną z opcji terapeutycznych <b>jednak nie wymieniono wnioskowanego schematu dawkowania (wytyczne nie precyzują schematu dawkowania)</b> .
<b>NCCN 2017</b> Stany Zjednoczone	Cetuksymab jest zalecany w monoterapii oraz w skojarzeniu z FOLFOX, FOLFIRI i irynotekanem. <b>Rekomendowane są dwa schematy dawkowania:</b> - cetuksymab 400 mg/m <sup>2</sup> (dawka inicjująca), a później 250 mg/m <sup>2</sup> co tydzień, - <b>cetuksymab 500 mg/m<sup>2</sup> (przez 2 godziny) co 2 tygodnie.</b>

### 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania substancji czynnej cetuksymab, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18-C20), w dniu 28.11.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE);
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC);
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG);
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE);
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH);
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS);
- Dania – <http://www.irf.dk/> (DHA);
- Belgia – <http://kce.fgov.be/> (KCE);
- Australia – <http://www.health.gov.au/> (PBAC);
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/> (PTAC).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono poniższe rekomendacje.

Tabela 6. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla cetuksymabu w nowotworze jelita grubego

Organizacja/rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2017	U wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR, WT-RAS w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI.	<b>Pozytywna z ograniczeniem:</b> pod warunkiem obniżenia ceny.  Komitet jest świadomy, że stosowany jest dodatkowy, nie występujący w ChPL, <b>schemat dawkowania – 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 2 tygodnie</b> . Ze względu na to Komitet godzi się by rozważyć obniżone koszty administracyjne towarzyszące rzadszemu dawkowaniu.
SMC 2015	<u>Oceniane wskazanie:</u> U pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR, WT-RAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,</li> <li>• w pierwszej linii w skojarzeniu z FOLFOX,</li> <li>• w monoterapii, po niepowodzeniu terapii opartej na oksaliplatinie lub irynotekanie lub w przypadku nietolerancji irynotekanu.</li> </ul> <u>Ograniczenia SMC:</u> W pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR, WT-RAS w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie lub oksaliplatinie.	<b>Pozytywna z ograniczeniem:</b> tylko w zawężonym wskazaniu, przy uwzględnieniu RSS.
AWMSG 2015	W pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR, WT-RAS w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie lub z FOLFOX.	<b>Pozytywna z ograniczeniem:</b> pod warunkiem RSS.
	U pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR, WT-RAS w monoterapii, po niepowodzeniu terapii opartej na oksaliplatinie lub irynotekanie lub w przypadku nietolerancji irynotekanu.	<b>Negatywna</b>
CADTH 2014	W pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR, WT-RAS w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI.	<b>Negatywna</b>
HAS 2009	U pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR, WT-KRAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w połączeniu z chemioterapią,</li> <li>• lub w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatiną i irynotekaniem oraz z nietolerancją irynotekanu.</li> </ul>	<b>Pozytywna</b>

WT – dz ki typ (ang. wild type); KRAS – białko z rodziny RAS

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, które oceniały cetuksymab stosowany w raku jelita grubego. Cztery z nich (SMC 2015, AWMSG 2015, CADTH 2014, HAS 2009) nie podawały wnioskowanego schematu dawkowania. **Jedynie NICE odniósł się do stosowania dawki 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 2 tygodnie** stwierdzając, że komitet jest świadomy, iż jest stosowany dodatkowy, nie występujący w ChPL, schemat dawkowania i dlatego zgadza się by rozważyć jemu towarzyszące, obniżone koszty administracyjne.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Analiza kliniczna

#### 7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań wtórnych oraz pierwotnych dotyczących stosowania cetuksymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) co 2 tygodnie (q2w) w leczeniu raka jelita grubego dokonano przeszukania baz informacji medycznej.: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.11.2017 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1, a diagram PRISMA w rozdziale 11.2. Przegląd abstraktów został przeprowadzony przez dwóch analityków (AZa, KLa).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z zaawansowanym nowotworem jelita grubego, bez względu na linię leczenia

**Interwencja:** cetuksymab w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie

**Komparator:** głównie poszukiwano badań zawierających porównanie z cetuksymabem w standardowym schemacie dawkowania, tj. 400 mg/m<sup>2</sup> pc. (pierwsza dawka) i następnie 250 mg/m<sup>2</sup> pc. co tydzień, ale nie ograniczono się do badań porównawczych (proponowane jest dodanie możliwości stosowania cetuksymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie, nie zamiast a obok dawki standardowej co dałoby możliwość wyboru)

**Punkty końcowe:** bez ograniczeń

**Typ badań:** opracowania wtórne; prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją; badania jednoramienne, badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dotyczące ≥ 15 pacjentów

**Inne:** badania opublikowane w formie pełnotekstowej w języku angielskim lub polskim.

Do niniejszego opracowania włączano badania, które dotyczyły cetuksymabu w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym – obowiązujący program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” zakłada stosowanie cetuksymabu w monoterapii w trzeciej linii leczenia oraz wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI w pierwszej linii leczenia. Te zasady programu nie są proponowane do zmiany i zagadnienia z tym związane znajdują się poza zakresem niniejszego opracowania.

### 7.1.2. Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

#### **Farmakokinetyka**

##### ➤ Taberero 2010a

#### **Cel**

Głównym celem badania jest określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) cetuksymabu podawanej co dwa tygodnie pacjentom z przerzutowym rakiem jelita grubego, w oparciu o wystąpienie toksyczności limitującej wielkość dawki (DLT). Drugorzędowe cele to: ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, najlepszej całkowitej odpowiedzi, PFS i - tak szeroko jak na to pozwalają dane - farmakodynamicznych, farmakogenomicznych i farmakoproteomicznych punktów końcowych.

#### **Metody**

Wieloośrodkowe badanie kliniczne I fazy (n = 62 pacjentów); podzielone na dwie części: monoterapię trwającą 6 tygodni oraz terapię skojarzoną złożoną z tej samej dawki/schematu cetuksymabu co zastosowany w monoterapii, podawanej wraz ze schematem FOLFIRI. Pacjenci byli przydzieleni do **dwóch głównych grup**: grupy otrzymującej cetuksymab w standardowej dawce co tydzień oraz grupy otrzymującej dawkę pomiędzy 400-700 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie (podzielonej na kohorty otrzymujące poszczególne dawki).

Do badania kwalifikowani byli pacjenci z potwierdzonym histologicznie, wcześniej nieleczonym, EGFR-pozytywnym mCRC. Badanie przeprowadzono wśród populacji kaukaskiej. Przebadano 62 pacjentów, z medianą wieku w poszczególnych grupach/kohortach od 59 do 68,5 lat. Większość populacji miała status ECOG równy 0.

#### **Wyniki**

Nie osiągnięto MTD cetuksymabu podawanego co 2 tygodnie. Profil bezpieczeństwa był podobny we wszystkich grupach/kohortach. Odsetek odpowiedzi na leczenie w monoterapii wynosił 15%, a w skojarzeniu 42% (wszystkie odpowiedzi były częściowe). Mediana PFS ogólnie wynosiła 8,4 miesiąca (6,3-9,5) – w grupie cetuksymabu co tydzień było to 4,4 miesiąca (3,2-9,5), a w grupie cetuksymabu co 2 tygodnie, przy dawce 500 mg/m<sup>2</sup>, było to 13,6 miesiąca (9,2-17,4). Stężenie minimalne przy dawkach 500 i 600 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie było porównywalne z schematem cotygodniowym.

#### **Wnioski**

Cetuksymab może być bezpiecznie podawany co 2 tygodnie, jako pierwsza linia leczenia, u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w dawce 400-700 mg/m<sup>2</sup>, zarówno jako monoterapia albo terapia skojarzona z FOLFIRI. Dane farmakokinetyczne wskazują, że spośród podawanych w badaniu dawka **500 mg/m<sup>2</sup>** najlepiej odzwierciedla wyniki uzyskane przy dawce standardowej. Dlatego powinna być dalej przebadana.

##### ➤ Taberero 2010b (na bazie Taberero 2010a)

#### **Cel**

Ocena biomarkerów skuteczności cetuksymabu w materiale tkankowym pobranym w trakcie I fazy badania (Taberero 2010a) analizującego zwiększanie dawki cetuksymabu przy podaniu go w pierwszej linii leczenia, co 2 tygodnie, u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

#### **Metody**

62 pacjentów otrzymywało monoterapię cetuksymabem przez 6 tygodni, a następnie cetuksymab wraz ze schematem FOLFIRI, aż do progresji choroby. W jednej grupie pacjenci przyjmowali dawkę początkową 400 mg/m<sup>2</sup>, później 250 mg/m<sup>2</sup> co tydzień. Pacjenci w grupie, w której zwiększano dawkę, otrzymywali 400-700 mg/m<sup>2</sup> co dwa tygodnie. Biopsje guza i skóry były zebrane do analizy immunohistochemicznej oraz mikromacierzowej (tylko guz) na samym początku badania oraz w jego 4 tygodniu. Osocze zostało zebrane do analizy proteomicznej na samym początku badania oraz w 4 tygodniu. Został oceniony status mutacji KRAS.

### *Wyniki*

W podziorach sparowanych próbek (wartość początkowa/4 tydzień) pobranych od 35 pacjentów, cetuxymab został połączony z istotnym zmniejszeniem ilości fosfo(p)-EGFR, p-MAPK oraz proliferacją i zwiększeniem poziomu p27<sup>Kip1</sup> i p-STAT3. Żadne znaczące różnice nie zostały zanotowane przy różnych schematach podawania i dawkowania. W fazie monoterapii cetuxymabem, odpowiedź była widoczna jedynie u pacjentów z genem KRAS typu dzikiego (status genu KRAS oznaczono u 48 pacjentów, odpowiedź uzyskało 8 z 29 z genem KRAS typu dzikiego vs 0 z 19 w przypadku chorych z mutacją KRAS, p=0,015). PFS był dłuższy u pacjentów z dzikim typem, w porównaniu do pacjentów z mutacją KRAS.

### *Wnioski*

Analiza biomarkerów potwierdza funkcjonalną równoważność cotygodniowego i codwutygodniowego schematu dawkowania cetuxymabu. Status genu KRAS ma znaczenie dla skuteczności leku.

## **Skuteczność i bezpieczeństwo**

### **Opracowania wtórne**

W ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono jedno opracowanie wtórne dotyczące możliwości stosowania cetuxymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie, jako alternatywy do schematu cotygodniowego (Hubbard 2013). Opis przedstawiono poniżej:

#### ➤ Hubbard 2013

### *Cel*

Zebranie i podsumowanie istniejącej literatury dotyczącej możliwości stosowania cetuxymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie, jako bardziej dostosowanej do codwutygodniowego podawania chemioterapii (FOLFIRI lub FOLFOX) u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego.

### *Metody*

Wykonano systematyczny przegląd literatury w bazie PubMed, przejrzano abstrakty z American Society of Clinical Oncology Annual Meeting oraz doniesienia ze strony ClinicalTrials.gov w poszukiwaniu badań analizujących cetuxymab w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> q2w u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego.

### *Wyniki*

Poniżej zestawiono wyniki dotyczące skuteczności cetuxymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. q2w w badaniach, które nie oceniały statusy genu KRAS (mającego znaczenia dla skuteczności CET). Publikacja nie podawała przedziałów ufności dla wyników, ani informacji o bezpieczeństwie czy typie badania, dane te zostały one uzupełnione przez analityka Agencji.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności cetuksymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. q2w w badaniach, które nie oceniały statusu genu KRAS

Badanie	Typ badania	Charakterystyka pacjentów	Liczba pacjentów, n	Dawka	Mediana OS, miesiące (95% CI)	Mediana PFS, miesiące (95% CI)	Odsetek odpowiedzi na leczenie, % (95% CI)	Bezpieczeństwo
Taberero 2010a Taberero 2010b	I fazy, druga publikacja zawierała już analizę statusu genu KRAS i biomarkerów (zawiera ją tabela 8 poniżej)	I linia przerzutowego raka jelita grubego	62	Przeprowadzono eskalację dawki CET (400-700 mg/m <sup>2</sup> ) q2w, następnie CET + FOLFIRI	NR	8,4 (6,3-9,5)*	42 (30-55)*	bd
Bouchahda 2011	Retrospektywna analiza przeprowadzona na podstawie rejestrów	Tylko 7 analizowanych pacjentów (7,7%) było wcześniej nieleczonych; mediana liczby wcześniej przyjętych leków wynosiła 4 (zakres 0-5), a 2 (0-8) dla odrębnych schematów leczenia systemowego. Mediana liczby miejsc przerzutowych wynosiła 2 (0-5), w tym 78% pacjentów miało m. in. przerzuty do wątroby.	91, ale dane odnośnie skuteczności raportowano dla 84 chorych	CET w monoterapii (tylko 1 pacjent) lub w skojarzeniu (najczęściej ze schematem opartym na irynotekanie (u 86,6% pacjentów)) w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> q2w	9,0 (zakres 6,2-11,8)	3,0 (zakres 2,2-3,8)	29,3 (19-39,6)	Reakcje skórne zbadano u 88 pacjentów i 60 (68,2%) doświadczyło wysypki, w tym 13 (14,8%) stopnia 3. Inne zdarzenia niepożądane były raczej związane z leczeniem skojarzonym (biegunka, nudności, wymioty). Hematologiczne działania niepożądane, głównie neutropenia, były umiarkowane. Najwięcej pacjentów (63%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby, tylko 8 (7,1%) z powodu toksyczności.
Roca 2010	Prospektywne, wieloośrodkowe (19 ośrodków), otwarte badanie niekontrolowane	Pacjenci oporni na irynotekanie z przerzutowym rakiem jelita grubego i stanem $\geq 70$ w skali Karnofsky'ego	126	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + irynotekanie	NR Podano odsetek żyjących po 12 i 24 tygodniach, odpowiednio: 86,3% (78,6-91,4) i 71,1% (61,3-78,8)	14,4** Odsetek chorych wolnych od progresji choroby wyniósł po 12 tygodniach 42,7% (32,8-52,6), a po 24 tygodniach 22,4% (14,2-30,7)	bd	90,5% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego związanego z cetuksymabem i/lub irynotekaniem. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była wysypka trądzikowa (57,9%, w tym 10,3% stopnia 3 i 4). Kolejne to biegunka (47,6%, w tym stopnia 3 i 4 13,5%) oraz astenia (30,2%, w tym stopnia 3 i 4 7,1%).



Badanie	Typ badania	Charakterystyka pacjentów	Liczba pacjentów, n	Dawka	Mediana OS, miesiące (95% CI)	Mediana PFS, miesiące (95% CI)	Odsetek odpowiedzi na leczenie, % (95% CI)	Bezpieczeństwo
Martin-Martorell 2008	Badanie II fazy przeprowadzone w jednej instytucji	Pacjenci z przerzutowym nowotworem jelita grubego z progresją choroby po co najmniej jednej linii wcześniejszej terapii	40, z tego oceniono 39	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + irynotekan	8 (0,7-26,1)	3,4 (0,7-23,9)***	22,5 (9,6-35,4)	Jedynym zaobserwowanym zdarzeniem niepożądanym stopnia 4 była biegunka u 2 pacjentów (5%). Dwoch kolejnych pacjentów miało biegunkę stopnia 3 (5%). Wysypka stopnia 3 wystąpiła u 3 pacjentów (7,5%). Anemia i neutropenia stopnia 3 wystąpiły odpowiednio u 1 (2,5%) i 3 (7,5%) pacjentów.
Pfeiffer 2008	Analiza danych kolejnych 74 pacjentów będących pacjentami 2 szpitali uniwersyteckich	Mocno przeleczeni (III i kolejne linie leczenia) pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego oporni na irynotekan, oksaliplatinę i 5-fluorouracyl	74	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + irynotekan	8,9 (7,0-10,5)	5,4 (4,7-6,5)	25,7 (16,2-37,2)	Biegunkę stopnia 3 stwierdzono u 10% pacjentów, a u 7% zaburzenia skóry. Jeden pacjent miał ostrą reakcję alergiczną.
Carneiro 2012	Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, po niepowodzeniu terapii opartej na fluoropirymidynie. Mediana linii wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres 1—22)	31	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + irynotekan	9,3 (5,1-15)	2,4 (1,3-4,6)	6 (0,7-21)	Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 zaobserwowano u 19 (61,2%) pacjentów. Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3 to wysypka (6 pacjentów), neutropenia (6 pacjentów) i biegunka (5 pacjentów). Pięciu pacjentów (16,1%) doświadczyło zdarzenia niepożądanego stopnia 4, w tym perforacji jelit powikłanej sepsą, neutropenią, hiperbilirubinemią oraz hipomagnezemią. Jeden pacjent rozwinął niewydolność oddechową w trakcie pobytu w szpitalu po perforacji jelit i ostatecznie zmarł.

Badanie	Typ badania	Charakterystyka pacjentów	Liczba pacjentów, n	Dawka	Mediana OS, miesiące (95% CI)	Mediana PFS, miesiące (95% CI)	Odsetek odpowiedzi na leczenie, % (95% CI)	Bezpieczeństwo
Mrabti 2009	Analiza dokumentacji medycznej	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego wcześniej leczeni irynotekaniem i/lub oksaliplatiną	18	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + irynotekan	Podano odsetek pacjentów żyjących po 7 miesiącach – 72% (0,49-0,96)	Podano odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 7 miesiącach – 18% (0,00-0,40))	11,1	Nie stwierdzono reakcji alergicznych na cetuksymab. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były reakcje skórne u 61% pacjentów.

NR – nie raportowano (not reported).

\* podane wyniki dotyczą całej grupy 62 pacjentów z badania Taberero 2010a, dla grupy 14 pacjentów przyjmujących dawkę 500 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie, mediana PFS wyniosła 13,6 miesięcy (9,2-17,4), a odsetek odpowiedzi na leczenie 57% (29-82);

\*\* raportowane wyniki dotyczą mediany czasu do progresji choroby, nie podano zakresu;

\*\*\* podane jako czas do progresji

W kolejnej tabeli zestawiono wyniki badań gdzie status genu KRAS był oznaczany. Uwzględniono też 2 badania wskazane już w tabeli powyżej (Taberero 2010b, Carneiro 2012), w których status genu KRAS został retrospektywnie przeanalizowany.

**Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności cetuksymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. q2w w badaniach, które oceniały status genu KRAS**

Badanie	Typ badania	Charakterystyka pacjentów	Liczba pacjentów, n	Dawka	Mediana OS, miesiące (95% CI)	Mediana PFS, miesiące (95% CI)	Odsetek odpowiedzi na leczenie, % (95% CI)	Bezpieczeństwo
Wyselekcjonowani pacjenci z KRAS typu dzikiego								
Shitara 2012	Kilkuośrodkowe, prospektywne badanie II fazy	Przeleczeni pacjenci z przerzutowym nowotworem jelita grubego, po niepowodzeniu leczenia irynotekaniem, oksaliplatiną i fluoropirymidyną, z genem KRAS typu dzikiego	30	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + irynotekan	10,8 (6,8-nie osiągnięto)	5,3 (3,6-7,1)	30 (14,7-49,4)	Neutropenię 3-4 stopnia zaobserwowano u 9 pacjentów (30%). Trzech pacjentów doświadczyło anemii 3-4 stopnia, a 1 pacjent trombocytopenii 3-4 stopnia. Problemy skórne stwierdzono u 27 (90%) pacjentów, w tym w większości były to zdarzenia stopnia 2 (n=15). Trzech pacjentów (10%) doświadczyło toksyczności skórnej stopnia 3. Jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc.

Kang 2012	Prospektywne, nieporównawcze, dwuramienne (ze względu na status EGFR) badanie II fazy	Przerzutowy lub nawracający rak jelita grubego, z genem KRAS typu dzikiego, u pacjentów którzy doświadczyli progresji choroby w przebiegu 3 miesięcy od zastosowania chemioterapii opartej na irynotekanie	40	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + irynotekan	18,5 (15,2-21,8)	7,1 (4,8-9,4)	45 (29,6-60,4)	Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u 40% (8/20) pacjentów w ramieniu EGFR+ i 35% (7/20) w ramieniu EGFR-. Nautropenia była najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym – neutropenia 3-4 stopnia wystąpiła u 5 (12,5%) pacjentów. Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych najczęstsza była wysypka – wysypka stopnia 1 i wyższych wystąpiła u wszystkich pacjentów.
Pacjenci z retrospektywnie analizowanym statusem genu KRAS								
Taberero 2010b	I fazy, z analizą statusu genu KRAS i biomarkerów	I linia przerzutowego raka jelita grubego	29 pacjentów z typem dzikim genu KRAS z 48 analizowanych (w całym badaniu było 62 pacjentów, ale status genu KRAS oznaczono tylko u 48)	Przeprowadzono eskalację dawki CET (400-700 mg/m <sup>2</sup> ) q2w, następnie CET + FOLFIRI	NR	Typ dziki: 9,4 KRAS+: 5,6	Typ dziki: 55 (16/29) KRAS+: 32 (6/19)	Jak w tabeli 7 powyżej.
Carneiro 2012	Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, po niepowodzeniu terapii opartej na fluoropirymidynie. Analizie poddano status genu KRAS pacjentów	9 pacjentów z 23, których poddano analizie, miało typ dziki genu KRAS	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + irynotekan	Typ dziki: 14,1 (9,4-nie osiągnięto) KRAS+: 5,52 (4,0-nie osiągnięto) Różnica istotna statystycznie na korzyść pacjentów z typem dzikim (p=0,04)	Typ dziki: 2,6 (1,3-nie osiągnięto) KRAS+: 1,7 (1,2-nie osiągnięto)	NR	Jak w tabeli 7 powyżej.

NR – nie raportowano (not reported)

Przedstawione wyniki zestawiono z wynikami uzyskanymi w badaniach dotyczących standardowego podawania cetuksymabu w dawce początkowej 400 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie 250 mg/m<sup>2</sup> pc. co tydzień i uznano, że dawka alternatywna jest podobnie skuteczna i bezpieczna. Jedynie w publikacji Carneiro 2012 stwierdzono, że uzyskano gorsze niż oczekiwane wyniki w odniesieniu do odsetka odpowiedzi i czasu do progresji. Wyniki OS były spójne z wcześniejszymi publikacjami.

Wszystkie badania uwzględnione w przeglądzie Hubbard 2013 zostały również zidentyfikowane przez analityków Agencji w ramach wyszukiwania przeprowadzonego na cele niniejszego opracowania. Poza badaniami dotyczącymi farmakokinetyki (badanie Taberero 2010a i Taberero 2010b opisanymi wyżej), nie będą już one ponownie odrębnie opisywane (oprócz badań Pfeiffer 2008 i Mrabti 2009 zawierających dane porównawcze).

### Wnioski

Istniejące dowody naukowe sugerują, że cetuksymab może być stosowany w wygodniejszej dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc.q2w, bez negatywnych skutków dla jego skuteczności i bezpieczeństwa u chorych z nowotworem jelita grubego. Skuteczność i bezpieczeństwo dawki codwutygodniowej są zbliżone do dawki cotygodniowej, a rzadsze podawanie leku poprawia funkcjonowanie chorego, który nie musi podróżować do szpitala i ma więcej czasu na inne czynności. Dawkowanie codwutygodniowe jest także lepsze dla pacjentów, którzy doświadczają wysypki trądzikowej w związku z podawaniem leku, ponieważ w takich przypadkach wlew jest przesuwany w czasie o tydzień lub dwa.

Badania uwzględniające analizę statusu genu KRAS potwierdzają, że cetuksymab jest skuteczny u pacjentów z genem KRAS typu dzikiego. Nie ma to związku z przyjmowaną dawką leku.

### **Badania porównawcze**

- FLEET2 (Hazama 2016)

#### Cel

W związku z korzyściami klinicznymi ze stosowania schematów XELOX (kapecytabina z oksaliplatyną) oraz FOLFOX (5-fluorouracyl, kwas folinowy i oksaliplatyna) w leczeniu pacjentów z CRC, celem badania jest ocena wartości skojarzenia schematu XELOX z cetuksymabem, podawanym co tydzień lub co 2 tygodnie.

#### Metody

Wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy przeprowadzone na terenie Japonii. Do badania kwalifikowani byli pacjenci z potwierdzonym histologicznie, wcześniej nieleczonym, EGFR-pozytywnym mCRC. Status genu KRAS: 12/13, typ dziki. Włączani pacjenci mieli: ≥ 20 lat, status ECOG ≤ 1, przynajmniej 1 mierzalną radiologicznie zmianę zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, a ich przewidywana długość życia musiała wynosić przynajmniej 3 miesiące. W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów (w tym 14 w grupie cetuksymabu (CET) + XELOX podawanych co tydzień [q1w], a 26 - co 2 tygodnie [q2w]).

#### Wyniki

#### Skuteczność

**Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - badanie FLEET2** [źródło: Hazama 2016]

Punkty końcowe	CET + XELOX	
	q1w (N=14)	q2w (N=26)
CR (odpowiedź całkowita), n (%)	0 (0,00%)	1 (3,8%)
PR (odpowiedź częściowa), n (%)	5 (35,7%)	14 (53,8%)
SD (choroba stabilna), n (%)	4 (28,6%)	9 (34,6%)
PD (progresja choroby), n (%)	4 (28,6%)	1 (3,8%)
NE (nie oceniane), n (%)	1 (7,1%)	1 (3,8%)
DCR (CR+PR+SD), % (95% CI)	64,3% (35,1-87,2)	92,3% (74,9-99,1)
Odpowiedź na leczenie, % (95% CI)	35,7% (12,8-64,9)	57,7% (36,9-76,7)
Mediana OS, m-ce (95% CI)	10,1 (0-28,3)	32,2 (22,7-41,7)
Mediana PFS, m-ce (95% CI)	6,3 (2,2-10,4)	9,6 (5,2-14,0)

DCR - wskaźnik kontroli choroby; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji

Mediana OS dla skojarzenia CET+XELOX wynosiła 10,1 m-ca w przypadku cotygodniowego podawania oraz 32,2 m-ca dla podania co 2 tygodnie. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 6,3 i 9,6 m-ca. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano odpowiednio u 35,7% i 57,7% pacjentów. Autorzy publikacji nie określili czy różnice między grupami były istotne statystycznie.

Zgodnie z wyliczeniami Agencji nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie CR, PR, SD i PD.

### Bezpieczeństwo

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane – badanie FLEET2 [źródło: Hazama 2016]

Punkty końcowe	CET + XELOX															
	q1w (N=14), n (%)						q2w (N=26), n (%)									
AE stopnia:	1		2		3		4		1		2		3		4	
Leukopenia	4	29%	2	14%	1	7%	0	0	2	8%	2	8%	0	0%	0	0
Neutropenia	0	0%	6	43%	0	0%	0	0	1	4%	1	4%	1	4%	0	0
Małopłytkowość	1	7%	0	0%	1	7%	0	0	5	19%	1	4%	0	0%	0	0
Anoreksja	4	29%	0	0%	2	14%	0	0	5	19%	2	8%	0	0%	0	0
Biegunka	4	29%	0	0%	0	0%	0	0	1	4%	0	0%	0	0%	0	0
Wysypka trądzikowa	2	14%	7	50%	4	29%	0	0	11	42%	7	27%	1	4%	0	0
Obwodowa neuropatia	7	50%	2	14%	0	0%	0	0	13	50%	2	8%	3	12%	0	0
Zespół ręka-stopa	2	14%	0	0%	1	7%	0	0	6	23%	1	4%	1	4%	0	0
Reakcje związane z infuzją	0	0%	0	0%	1	7%	0	0	0	0%	2	8%	0	0%	0	0
Hipokalcemia	4	29%	0	0%	1	7%	0	0	9	35%	0	0%	1	4%	0	0
Podwyższony poziom ALT	6	43%	0	0%	1	7%	0	0	14	54%	1	4%	2	8%	0	0
Podwyższony poziom ALP	8	57%	1	7%	0	0%	0	0	11	42%	3	12%	1	4%	0	0

AE – zdarzenia niepożądane, ALT – aminotransferaza alaninowa, ALP – fosfataza alkaliczna

Zgodnie z wyliczeniami Agencji istotna statystycznie różnica między grupami występuje tylko w przypadku:

- wysypki trądzikowej stopnia 1 - na niekorzyść ocenianego podania q2w (w skojarzeniu z XELOX):  
RD = -0,28 [-0,54; -0,02], p=0,037, NNH= 4 (2; 62);  
wynik dla parametru RR nie był istotny statystycznie;
- neutropenii stopnia 2 - na korzyść ocenianego podania q2w (w skojarzeniu z XELOX):  
RR = 11,14 [1,49; 83,57], p=0,019, NNT= 3 (2; 9);  
RD = 0,39 [0,12; 0,66], p=0,005.

### Wnioski

Odpowiedź na leczenie przy stosowaniu cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem XELOX w niniejszym badaniu mieści się w standardach stwierdzanych we wcześniejszych badaniach. Profil bezpieczeństwa wskazywał na akceptowalną ilość i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych. W świetle zalet stosowania schematu XELOX, w tym wygody oraz zmniejszenia kosztów, wymagana jest dalsza analiza tej terapii skojarzonej.

- CECOG (Brodowicz 2013)

### Cel

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FOLFOX4+CET podawanych co tydzień (q1w) lub co dwa tygodnie (q2w).

## Metody

Wieloośrodkowe, niezaślepienie (open-label) badanie kliniczne II przeprowadzone na terenie Europy oceniające skuteczność schematu FOLFOX4+CET podawanego w ramach I linii leczenia co tydzień lub co dwa tygodnie.

Do badania kwalifikowani byli dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie mCRC, którzy nie mogli zostać poddani resekcji mającej na celu wyeliminowanie raka (curative intent treatment). Po rozpoczęciu badania, w związku z licznymi doniesieniami sugerującymi, iż pacjenci z mutacją w genie KRAS nie odnoszą korzyści z leczenia z zastosowaniem cetuksymabu, nastąpiła zmiana protokołu badania. Z 163 zrandomizowanych pacjentów włączonych do badania (populacja ITT) 80 otrzymało FOLFOX4+CET w schemacie q1w, a 81 w q2w (populacja mITT; 2 pacjentów nie przyjęło ani jednej dawki leku). Po ww. zmianie protokołu, która wpłynęła na zmianę kryteriów kwalifikacji do badania, z badania wykluczono pacjentów, u których status genu KRAS nie był oceniany podczas kwalifikacji. Ostatecznie populacja KRAS-WT badania obejmowała 75 pacjentów w grupie q1w i 77 w q2w.

## Wyniki

### Skuteczność

**Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności - badanie CECOG** [źródło: Brodowicz 2013, tabela 3]

Punkty końcowe	CET + FOLFOX4	
	q1w (mITT i KRAS-WT, N=75)	q2w (mITT i KRAS-WT, N=77)
CR (odpowiedź całkowita), n (%)	3 (4,0%)	2 (2,6%)
PR (odpowiedź częściowa), n (%)	37 (49,3%)	46 (59,7%)
SD (choroba stabilna), n (%)	25 (33,3%)	19 (24,7%)
PD (progresja choroby), n (%)	7 (9,3%)	7 (9,1%)
NE (nie oceniane), n (%)	3 (4,0%)	3 (3,9%)
DCR (CR+PR+SD), % (95% CI)	87% (77-93)	87% (77-94)
Odpowiedź na leczenie, % (95% CI)	53% (41-65)	62% (51-73)
Mediana OS, m-ce (95% CI)	25,8 (20,4-32,4)	23,0 (20,0-26,4)
Mediana PFS, m-ce (95% CI)	9,5 (7,6-11,3)	9,2 (7,8-10,0)

**DCR** - wskaźnik kontroli choroby; **OS** - przeżycie całkowite; **PFS** - przeżycie wolne od progresji, **mITT** - pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku

Mediana OS dla skojarzenia CET+FOLFOX4 wynosiła 25,8 m-ca w przypadku cotygodniowego podania (q1w) oraz 23,0 m-ca dla podania co 2 tygodnie (q2w). Mediana PFS wynosiła odpowiednio 9,5 i 9,2 m-ca. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano odpowiednio u 53% i 62% pacjentów. Zgodnie z wyliczeniami autorów publikacji Brodowicz 2013 żadna z ww. różnic między grupami nie była istotna statystycznie.

Zgodnie z wyliczeniami Agencji nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie CR, PR, SD, PD i DCR.

### Bezpieczeństwo

**Tabela 12. Występowanie AE stopnia 3 i 4 w populacji KRAS-WT – badanie CECOG** [źródło: Brodowicz 2013, Tabela 4]

Punkty końcowe	CET + FOLFOX4 (populacja KRAS-WT)	
	q1w (mITT i KRAS-WT, N=75)	q2w (mITT i KRAS-WT, N=77)
<b>Dowolny AE</b>	54 (72,0%)	55 (71,4%)
Neutropenia	23 (30,7%)	28 (36,4%)
Wysypka	11 (14,7%)	13 (16,9%)
Biegunka	6 (8,0%)	8 (10,4%)
Zaburzenia paznokci	6 (8,0%)	5 (6,5%)
Trądzikowe zapalenie skóry	3 (4,0%)	6 (7,8%)
Obwodowa neuropatia	3 (4,0%)	4 (5,2%)

Zmęczenie	2 (2,7%)	4 (5,2%)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Reakcje skórne	18 (24,0%)	21 (27,3%)
Wysypka trądzikowa	14 (18,7%)	19 (24,7%)
Reakcje związane z infuzją	2 (2,7%)	2 (2,6%)
Neurotoksyczność	0 (0,0%)	1 (1,3%)

AE – zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wyliczeniami Agencji nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

### Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia FOLFOX4 z cetuxymabem podawanych co tydzień vs co dwa tygodnia były zbliżone.

#### ➤ Pfeiffer 2008

### Cel

Porównanie skuteczności stosowania skojarzenia CET+IRI podawanego co 2 tygodnie (q2w) z podaniem cotygodniowym (q1w), w związku z wynikami badań farmakokinetycznych pokazującymi brak różnic między tymi schematami.

### Metody

Badanie obejmowało pacjentów z 3 szpitali uniwersyteckich w Danii. Badanie opierało się o wyniki 74 pacjentów z potwierdzonym histologicznie, wcześniej leczonym, nieresekcyjnym CRC. U wszystkich pacjentów występowała oporność na leczenie irynotekanem i 5-fluorouracylem, a także u 95% - oksaliplatyną. Stopień ekspresji receptora EGFR nie był oceniany. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata, mediana stanu sprawności wg WHO wynosiła 0. Pacjenci przyjmowali skojarzenie CET+IRI w schemacie q2w w okresie od listopada 2005 roku do grudnia 2006 roku. Badanie posiadało historyczną grupę kontrolną, która składała się z 65 pacjentów przyjmujących CET+IRI q1w w tych samych ośrodkach przed wrześniem 2005 roku.

### Wyniki

#### Skuteczność

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności - badanie Pfeiffer 2008** [źródło: Pfeiffer 2008, tabela 2]

Punkty końcowe	CET + IRI	
	q1w (N=65)	q2w (N=74)
CR (odpowiedź całkowita), n (%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
PR (odpowiedź częściowa), n (%)	12 (18,5%)	18 (24,3%)
SD (choroba stabilna), n (%)	31 (47,7%)	38 (51,4%)
PD (progresja choroby), n (%)	15 (23,1%)	13 (17,6%)
NE (nie oceniane), n (%)	7 (10,8%)	4 (5,4%)
DCR (CR+PR+SD), n (%)	43 (66,2%)	57 (77,0%)
Odpowiedź na leczenie, % (95% CI)	18,5% (bd)	25,7% (16,2; 37,2)
Mediana OS, m-ce (95% CI)	10,4 (7,2–13,1)	8,9 (7,0–10,5)
Mediana PFS, m-ce (95% CI)	5,4 (4,6–6,1)	5,4 (4,7–6,5)

DCR - wskaźnik kontroli choroby; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji; bd – brak danych

Mediana OS dla skojarzenia CET+IRI wynosiła 10,4 m-ca w przypadku cotygodniowego podania (q1w) oraz 8,9 m-ca dla podania co 2 tygodnie (q2w). Mediana PFS wynosiła 5,4 m-ca dla obydwu schematów. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano odpowiednio u 18,5% i 25,7% pacjentów. Autorzy publikacji nie określili czy różnice między grupami były istotne statystycznie.

Zgodnie z wyliczeniami Agencji nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie CR, PR, SD, PD i DCR.

### Bezpieczeństwo

**Tabela 14. Występowanie AE stopnia 2, 3 i 4 – badanie Pfeiffer 2008** [źródło: Pfeiffer 2008, Tabela 3]

Punkty końcowe	CET + IRI			
	q1w (N=65)		q2w (N=74)	
AE stopnia:	2	3 lub 4	2	3 lub 4
Toksyczność skórna (%)	25%	8%	40%	5%
Toksyczność paznokci (%)	11%	3%	13%	3%
Biegunka (%)	22%	10%	9%	9%
Nudności (%)	11%	3%	12%	0%
Wymioty (%)	5%	3%	7%	0%
Zmęczenie (%)	30%	8%	36%	4%
Łysienie (%)	10%	–	11%	–
Neutropenia (%)	6%	4%	3%	7%
Małopłytkowość (%)	3%	0%	3%	0%
Reakcja anafilaktyczna (%)	–	4,6%	1,4%	1,4%
Śmierć, n (%)	–	1,5%*	–	0%

\* jeden pacjent zmarł z powodu zakażenia z neutropenią

AE – zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wyliczeniami Agencji istotna statystycznie różnica między grupami występuje tylko w przypadku:

- toksyczności skóry stopnia 2 - na niekorzyść ocenianego podania q2w (w skojarzeniu z IRI):  
RD = -0,16 [-0,31; -0,01], p=0,042, NNH= 7 (4; 167);  
wynik dla parametru RR nie był istotny statystycznie;
- biegunki stopnia 2 - na korzyść ocenianego podania q2w (w skojarzeniu z IRI):  
RD = 0,12 (0; 0,24), p=0,049, NNT= 9 (5; 1538);  
wynik dla parametru RR nie był istotny statystycznie.

### Wnioski

Skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem jest wygodnym, efektywnym i dobrze tolerowanym dawkowaniem u mocno przeleczonych pacjentów z zaawansowanym CRC.

#### ➤ Mrabti 2009

### Cel

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa podawania pacjentom z mCRC skojarzenia CET+IRI co tydzień vs co 2 tygodnie.

### Metody

W ramach badania dokonano analizy dokumentacji medycznej 50 pacjentów leczonych cetuksymabem między lutym 2004 roku, a styczniem 2007 roku (32 przyjmowało schemat q1w, a 18 – q2w).

Badanie opierało się o wyniki pacjentów z potwierdzonym histologicznie, wcześniej leczonym CRC IV stopnia. Większość pacjentów była po resekcji (87,5% pacjentów w grupie q1w i 88,9% w grupie q2w). U wszystkich pacjentów wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu irynotekaniem i 5-fluorouracylem, a także u 75% / 94,4% (q1w/q2w) - oksaliplatyną. Skojarzenie CET+IRI było podawane pacjentom jako druga, trzecia lub czwarta linia leczenia. Stopień ekspresji receptora EGFR został oceniony u 60% pacjentów: EGFR był pozytywny u 62,5% pacjentów w grupie q1w i 55,5% w grupie q2q.



## Wyniki

## Skuteczność

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - badanie Mrabti 2009 [źródło: Mrabti 2009, Tabela 2]

Punkty końcowe	CET + IRI	
	q1w (N=32)	q2w (N=18)
CR (odpowiedź całkowita), n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
PR (odpowiedź częściowa), n (%)	9 (28,1%)	2 (11,1%)
SD (choroba stabilna), n (%)	9 (28,1%)	12 (66,7%)
PD (progresja choroby) po 3 m-cach leczenia, n (%)	14 (43,8%)	4 (22,2%)
DCR (CR+PR+SD), n (%)	18 (56,3%)	14 (77,8%)
OS w 7 miesiącu, % (95% CI)	75% (0,60–0,90)	72% (0,49–0,96)
PFS w 7 miesiącu, % (95% CI)	28% (0,13–0,44)	18% (0,00–0,40)

DCR - wskaźnik kontroli choroby; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji.

Odsetek pacjentów żyjących w 7 miesiącu dla skojarzenia CET+IRI wynosił 75% w przypadku cotygodniowego podania (q1w) oraz 72% dla podania co 2 tygodnie (q2w). Natomiast odsetek pacjentów w stanie bez progresji to odpowiednio 28% i 18%. Zgodnie z wyliczeniami autorów publikacji różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zgodnie z wyliczeniami Agencji istotna statystycznie różnica między grupami występuje jedynie w przypadku odsetka pacjentów z chorobą stabilną – wynik na niekorzyść schematu q2w w porównaniu z q1w (RR = 0,42 [0,22; 0,8], p=0,009, NNH=3 (2;9); RD = -0,39 [-0,65; -0,12], p=0,005). Wyniki należy traktować z ostrożnością, biorąc pod uwagę bardzo małą liczebność grup.

## Bezpieczeństwo

Tabela 16. Występowanie AE stopnia 1/2 i 3/4 – badanie Mrabti 2009 [źródło: Mrabti 2009, Tabela 3]

Punkty końcowe	CET + IRI							
	q1w (N=32), n (%)				q2w (N=18), n (%)			
	1/2		3/4		1/2		3/4	
Toksyczność skóry, n (%)	24	75,0%	1	3,1%	10	55,6%	1	5,6%
Toksyczność żołądkowo-jelitowa (biegunka, nudności, wymioty), n (%)	12	37,5%	1	3,1%	9	50,0%	1	5,6%
Toksyczność hematologiczna, n (%)	3	9,4%	4	12,5%	1	5,6%	2	11,1%
Reakcje nadwrażliwości, n (%)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

AE – zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wyliczeniami Agencji nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

## Wnioski

Nie ma znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy cetuksymabem (w skojarzeniu z irynotekaniem) podawanym co dwa tygodnie i co tydzień.

## Badania bez grupy kontrolnej

W ramach wyszukiwania odnaleziono liczne badania nieporównawcze dotyczące efektywności stosowania cetuksymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie u chorych z zaawansowanym nowotworem jelita grubego. Częściowe zostały one opisane w tabeli 7 i 8, gdyż zostały zidentyfikowane i uwzględnione w przytoczonym opracowaniu wtórnym (Bouchahda 2011, Roca 2010, Martin-Martorell 2008, Carneiro 2012, Shitara 2012, Kang 2012; badanie Tabernero 2010a/Tabernero 2010b dotyczyło farmakokinetyki, a Pfeiffer 2008 i Mrabti 2009 zawierają dane porównawcze i są szczegółowo opisane wyżej). Dane z pozostałych odnalezionych badań (Chen 2014, Cheng 2017, Kotake 2017, Chan 2014, Fernandez-Plana 2014, Pfeiffer 2015, Soda 2015) zebrano w tabeli poniżej. Dotyczyły one I linii (i ewentualnie II) leczenia zaawansowanego nowotworu jelita grubego z genem KRAS typu dzikiego.

Tabela 17. Zestawienie wyników badań jednoramiennych dotyczących stosowania CET 500 mg/m<sup>2</sup> q2w

Badanie	Typ badania	Charakterystyka pacjentów	Liczba pacjentów, n	Dawka	Mediana OS, miesiące (95% CI)	Mediana PFS, miesiące (95% CI)	Odsetek odpowiedzi na leczenie, % (95% CI)	Bezpieczeństwo
Chen 2014	Retrospektywna analiza danych ze szpitala West China Hospital	Pacjenci z przerzutowym nowotworem jelita grubego i genem KRAS typu dzikiego, wcześniej nieleczeni lub którzy przyjęli I linię wcześniejszego leczenia	26	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + FOLFIRI lub irynotekan	NR	I linia: 8,8 (4,9-12,7) II linia: 4,6 (0,9-8,3)	42,3 (50% w I linii i 33,3% w II linii)	Najczęstszym działaniem niepożądanym były reakcje skórne u 18 (69,2%) pacjentów, w tym u 2 (7,7%) stopnia 3. Inne działania były typowe dla chemioterapii (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie śluzówki). Działania hematologiczne były umiarkowane. Hipomagnezemia zdarzyła się u 2 (7,7%) pacjentów.
Cheng 2017	Nierandomizowane, wielośrodkowe, otwarte, eksploracyjne badanie II fazy	Wcześniej nieleczeni pacjenci z przerzutowym nowotworem jelita grubego i genem KRAS typu dzikiego	289	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + FOLFOX lub FOLFIRI	26,8 (23,4-29,7)	11,1 (9,3-11,8)	58,8 (52,9-64,6)	Neutropenia była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3-4 stopnia. Wysypka trądzikowa stopnia 3-4 wystąpiła u 18,6% pacjentów przyjmujących CET + FOLFOX oraz 10,9% pacjentów przyjmujących CET + FOLFIRI.
Kotake 2017	Wielośrodkowe, otwarte, prospektywne badanie II fazy	Wcześniej nieleczeni pacjenci z nieoperacyjnym, przerzutowym nowotworem jelita grubego, EGFR+, z genem KRAS typu dzikiego	60	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + FOLFOX-6	31,0 (21,6-nie osiągnięto)	13,8 (11,7-17,1)	70 (56,8-81,2)	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 100% pacjentów, w tym stopnia 3-4 u 40 z 60 (66,7%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3 lub 4 były leukopenia (41,7%) oraz zanokcica (18,3%).
Chan 2014	Prospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe, otwarte badanie II fazy	Wcześniej nieleczeni pacjenci z przerzutowym nowotworem jelita grubego i genem KRAS typu dzikiego	15	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + FOLFOX-4 lub FOLFIRI	17,9 Odsetek przeżyć jednorocznych: 60%	7,8 Odsetek jednorocznych przeżyć wolnych od progresji choroby: 23,3%	40	Jedynym stwierdzonym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 była neutropenia u 26,7% pacjentów. Poza tym w stopniu 1-2 występowały: wysypka trądzikowa (93,3%), zespół ręka-stopa (73,3%), nudności i wymioty (66,7%), biegunka (40%), neuropatia obwodowa (40%), hepatotoksyczność (20%), trombocytopenia (13,3%) oraz reakcje na wlew (6,7%).
Fernandez-Plana 2014	Wielośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy	Wcześniej nieleczeni pacjenci (z wyjątkiem oksaliplatyny, której podawanie zakończono ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania)	99	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + FOLFOX-4	20,8 (Q1-Q3, 11,6-32,8)	10,1 (Q1-Q3, 6,5-14,8)	60,6 (50,3-70,3)	Zdarzenie niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 98% pacjentów, a stopnia 3-4 u 77,8%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były neutropenia (32,3%), wysypka trądzikowa (15,2%) oraz biegunka

		z przerzutowym nowotworem jelita grubego i genem KRAS typu dz kiego						(13,1%).
Pfeiffer 2015	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy	Wcześniej nieleczeni pacjenci (z wyjątkiem chemioterapii opartej na fluorouracylu, której podawanie zakończono > 6 miesięcy przed włączeniem do badania) z przerzutowym nowotworem jelita grubego i genem KRAS typu dz kiego	152	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + Nordic FLOX	23,2 (18,1-27,4)	8,0 (7,5-8,9)	62 (54-69)	Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanym stopnia 3-4 były biegunka (9%), wysypka skórna (9%), reakcje alergiczne (8%), infekcje (7%), zmęczenie (7%) i neuropatia (5%).
Soda 2015	Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy	Wcześniej nieleczeni pacjenci (z wyjątkiem chemioterapii opartej na doustnej fluoropirymidynie) z przerzutowym nowotworem jelita grubego i genem KRS typu dz kiego	62	CET 500 mg/m <sup>2</sup> q2w + mFOLFOX-6 lub XELOX	38,1 (30,3-45,8)	13,4 (12,1-17,5)	67,7 (54,7-79,1)	Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 była neutropenia, a następnie wysypka trądzikowa oraz zanokcica.

Wszystkie wskazane badania zakończyły się konkluzją autorów, że wygodniejszy codwutygodniowy schemat podawania cetuksymabu jest podobnie skuteczny jak schemat cotygodniowy i może stanowić dla niego alternatywę u chorych z zaawansowanym nowotworem jelita grubego. Profil bezpieczeństwa nie odbiega od znanych toksyczności schematu cotygodniowego.

Ponadto, odnaleziono dodatkowe doniesienie o skuteczności praktycznej cetuksymabu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie, w I, II i III linii leczenia (Zekri 2016). Cetuksymab podawano w I linii u 7 pacjentów, w II u 9 i w III u 3. Czternastu pacjentów otrzymywało jednocześnie XELIRI i 6 (42,9%) z nich uzyskało odpowiedź częściową. Pięciu pacjentów jednocześnie przyjmowało XELOX, z tego 2 (40%) uzyskało odpowiedź częściową. Nie stwierdzono odpowiedzi całkowitej. Mediana PFS wyniosła 9 i 10 miesięcy odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących I i II linię leczenia. Trzech pacjentów leczonych w III linii miało progresję po odpowiednio 4, 7 i 24 miesiącach. Mediana OS w grupie pacjentów przyjmujących CET w I linii nie została osiągnięta, dla linii II wynosiła 22 miesiące. Trzech pacjentów leczonych w III linii zmarło odpowiednio po 8, 12 oraz 39 miesiącach. Wysypka skórna oraz biegunka były najczęstszymi działaniami niepożądanymi możliwie związanymi z leczeniem i wystąpiły odpowiednio u 11 (57,9%) oraz 5 (26,3%) pacjentów. Działania niepożądane 3 stopnia zaobserwowano u 3 pacjentów (15,8%), w tym u 2 wysypkę, a u 1 biegunkę. Doświadczenia z rzeczywistej praktyki klinicznej pokazują, że cetuksymab stosowany w uproszczonym schemacie dawkowania jest skuteczny i bezpieczny. Częstotliwość działań niepożądanych może być mniejsza, niż w przypadku cotygodniowego podawania leku.

## 7.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

### **Badania pierwotne – Abdelwahab 2012**

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej, dodatkowo odnaleziono badanie nieporównawcze Abdelwahab 2012 dotyczące efektywności stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z irynotekaniem w schemacie codwutygodniowym u starszych pacjentów (≥65 roku życia) z nieresekcyjnym, przerzutowym nowotworem jelita grubego. Badanie objęło 49 pacjentów, którzy doświadczyli progresji choroby po co najmniej 1 wcześniejszej linii leczenia. Mediana wieku wynosiła 69 lat. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 41% (39-44%), w tym 3 pacjentów (6%) uzyskało odpowiedź całkowitą. Mediana OS wyniosła 7 miesięcy (zakres 2-25), a PFS 4 miesiące (zakres 2-16). Wysypka trądzikowa była najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 – doświadczyło jej 10 (20%) pacjentów; kolejnym zaś była biegunka, która wystąpiła u 9 (18%) chorych. Spośród zdarzeń hematologicznych 3-4 stopnia, najczęstszym była neutropenia, stwierdzona u 3 pacjentów (6%). Cetuksymab skojarzony z irynotekaniem podawany co 2 tygodnie uznano za bezpieczną i skuteczną opcję leczenia starszych pacjentów z mCRC.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux**

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które występują u ponad 80% pacjentów, hipomagnezemia, która występuje u ponad 10% pacjentów i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, które występują z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami u ponad 10% pacjentów i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10) i często (≥1/100 do <1/10).

**Tabela 18. Działania niepożądane występujące często i bardzo często [ChPL Erbitux]**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	hipomagnezemia
	Często	odwodnienie, w szczególności wtórne po biegunce lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia; jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała

Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
Zaburzenia oka	Często	zapalenie spojówek
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, fosfataza zasadowa)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	reakcje skórne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie. Zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krwawienia z nosa
	Często	ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w niektórych przypadkach kończące się <b>zgonem</b> ; zmęczenie

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne*

Często mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne, w niektórych przypadkach kończące się zgonem. W razie ciężkiej reakcji związanej z podaniem wlewu dożylnego, konieczne jest natychmiastowe, stałe zaprzestanie leczenia cetuksymabem i może być konieczne leczenie doraźne.

#### *Reakcje skórne*

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które mogą stać się ciężkie, zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią. Zwiększone jest ryzyko wystąpienia wtórnych infekcji (głównie bakteryjnych) i zgłaszano przypadki gronkowcowego zespołu oparzonej skóry, martwiczego zapalenia powięzi i posocznicy, w niektórych przypadkach kończących się zgonem.

#### *Zaburzenia elektrolitowe*

Stopniowe zmniejszanie się stężenia magnezu w surowicy występuje często i może prowadzić do ciężkiej hipomagnezemu. Hipomagnezemia ustępuje po zaprzestaniu podawania cetuksymabu. Dodatkowo może rozwinąć się hipokaliemia w następstwie biegunki. Może również wystąpić hipokalcemia; w szczególności w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej hipokalcemii może być większa.

#### *Neutropenia i powiązane powikłania wywołane zakażeniami*

Pacjenci otrzymujący cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie są bardziej zagrożeni wystąpieniem ciężkiej neutropenii, która może prowadzić do późniejszych powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc lub posocznica. U takich pacjentów zalecana jest dokładna obserwacja, w szczególności w przypadku pacjentów, u których występują zmiany skórne, zapalenie błony śluzowej lub biegunka, które mogą ułatwić wystąpienie zakażeń.

#### *Zaburzenia sercowo-naczyniowe*

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi oraz raka jelita grubego obserwowano zwiększoną częstość występowania ciężkich i czasami śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów wynikłych z leczenia. W niektórych badaniach obserwowano związek z wiekiem  $\geq 65$  lat lub stanem sprawności. Podczas przepisywania cetuksymabu należy uwzględnić choroby sercowo-naczyniowe i stan sprawności pacjentów i jednocześnie podawanie związków kardi toksycznych, takich jak fluoropirymidyny.

#### *Zaburzenia oka*

Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak zaostrenie lub nasilenie: zapalenia oka, łzawienia, wrażliwości na światło, niewyraźnego widzenia, bólu lub zaczerwienienia oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do okulisty.

### *Pacjenci z rakiem jelita grubego z nowotworami z mutacją genów RAS*

Cetuksymabu nie należy stosować w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego, których nowotwory wykazują mutacje genów RAS lub u których status genów RAS jest nieznan. Wyniki badań klinicznych pokazują negatywny stosunek korzyści i ryzyka w przypadku nowotworów z mutacjami genów RAS. U tych pacjentów obserwowano ujemny wpływ na czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS), zwłaszcza w przypadku podawania jako uzupełnienie schematu FOLFOX4.

Podobne wyniki zgłaszano również w przypadku podawania cetuksymabu jako uzupełnienia schematu XELOX w skojarzeniu z bewacyzumabem (CAIRO2). Jednak w tym badaniu nie wykazano również dodatniego wpływu na PFS oraz OS u pacjentów z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego.

### **Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)**

W dniu 30.11.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cetuksymab na stronach internetowych URPL, EMA i FDA.

Jedyna odnaleziona informacja (na stronie URPL) to komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) typu dzikiego przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux (cetuksymab) z 2013 r.

Źródło: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-skierowany-do-fachowego-personelu-medycznego-dotycz%C4%85cy-znaczenia-jakie-ma-ustalenie>

### **7.3. Opinia eksperta**

Wraz ze zleceniem otrzymano opinię eksperta, Prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, który wnioskował wprowadzenie możliwości stosowania cetuksymabu stosowanego co 2 tygodnie, ponieważ w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii i w różnych liniach leczenia jest równie skuteczny i bezpieczny jak schemat cotygodniowy. Uproszczony schemat stosowania leku może również pozwolić na poprawienie uwarunkowań organizacyjnych w ośrodkach prowadzących leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Ekspert przekazał szeroki zestaw literatury dotyczący rozważanego problemu decyzyjnego – wszystkie przekazane publikacje zostały również zidentyfikowane przez analityków Agencji, poza publikacją Zekri 2016, którą przekazał jedynie ekspert.

Dodatkowo, Agencja wystąpiła z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych, ale nie przekazali oni odpowiedzi.

## **8. Finansowanie ze środków publicznych**

### **8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r., oceniana substancja czynna cetuksymab jest składnikiem 2 produktów leczniczych, które finansowane są w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (B.4.) oraz „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” (B.52).

W poniższej tabeli przedstawiono dane z Obwieszczenia MZ dotyczące ocenianej substancji czynnej.

Tabela 19. Dane z Obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2017 r. dotyczące produktów leczniczych zawierających cetuksymab

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	WDŚ [PLN]	Poziom odpłatności
Cetuximabum	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990 035946	4266,00	4479,30	4479,30	B.4.; B.52.	0,00	bezpłatny
Cetuximabum	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909990 035922	853,20	895,86	895,86	B.4.; B.52.	0,00	bezpłatny

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, WDS – wielkość dopłaty świadczeniobiorcy

## 8.2. Wydatki płatnika publicznego

Aktualnie cetuksymab jest stosowany w schemacie 400 mg/m<sup>2</sup> pc. (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m<sup>2</sup> (kolejne dawki), w odstępach 7-dniowych. Proponowane jest dianie zapisu jako dodatkowego schematu dawkowania „Brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała”. Nie powinno to mieć większego wpływu na wydatki płatnika publicznego.

## 9. Podsumowanie

### 9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), pismem z dnia 6 listopada 2017 r. znak PLA.4604.881.2017.PP.1, zmienionym pismem z dnia 10.11.2017 r., znak PLA.4604.881.2017.PP.2, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków **Erbitux w dotatkowym schemacie dawkowania** innym niż wymieniony w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: „*brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała*”. Obecnie funkcjonujący zapis to: „*400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym dwie godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki) w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia). (...) Cetuksymab – stosowany w odstępach 7-dniowych*”.

#### Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu.

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 000 przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 000 przypadków, 9%). Umieralność jest niższa u kobiet niż u mężczyzn.

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2014 roku w Polsce zachorowało łącznie 17 700 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn). Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

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 w stadium B, C i D, przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60%% (w Polsce ok. 40%).

#### Wyniki analizy klinicznej

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej odnaleziono:

- 1 badanie, opisane w 2 publikacjach, dotyczące farmakokinetyki CET q2w u pacjentów z przerzutowym nowotworem jelita grubego (Taberero 2010a, Taberero 2010b);
- jedno opracowanie wtórne dotyczące zasadności stosowania CET w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> q2w u chorych z zaawansowanym nowotworem jelita grubego (Hubbard 2013);
- 4 badania porównawcze dotyczące CET q2w vs q1w u pacjentów z CRC (Brodowicz 2013, Hazama 2016, Mrabti 2009, Pfeiffer 2008);
- 15 badań nieporównawczych dotyczących efektywności CET q2w u chorych w ocenianym wskazaniu (Kotake 2017, Bouchahda 2011, Carneiro 2012, Chan 2014, Chen 2014, Cheng 2017, Fernandez-Plana 2014, Kang 2012, Martín-Martorell 2008, Pfeiffer 2015, Roca 2010, Shitara 2012, Soda 2015, Zekri 2016 i Abdelwahab 2012 (uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa)).

Dane farmakokinetyczne wskazują, że spośród analizowanych w badaniu Taberero 2010a dawka 500 mg/m<sup>2</sup> najlepiej odzwierciedla wyniki uzyskane przy dawce standardowej. Badanie farmakokinetyczne zainspirowało testowanie dawki 500 mg/m<sup>2</sup> q2w, w miejsce standardowego schematu dawkowania: 400 mg/m<sup>2</sup> (dawka początkowa), a następnie 250 mg/m<sup>2</sup> q1w, w badaniach klinicznych. Opracowanie wtórne



Hubbard 2013 zebrało literaturę (Bouchahda 2011, Roca 2010, Martin-Martorell 2008, Carneiro 2012, Shitara 2012, Kang 2012; Tabernero 2010a/Tabernero 2010b, Pfeiffer 2008, Mrabti 2009), która potwierdziła, że cetuksymab może być stosowany w wygodniejszej dawce 500 mg/m<sup>2</sup> q2w bez negatywnych skutków dla jego skuteczności i bezpieczeństwa u chorych z nowotworem jelita grubego. Skuteczność i bezpieczeństwo dawki codwutygodniowej są zbliżone do dawki cotygodniowej.

Najwięcej informacji na temat możliwości stosowania schematu codwutygodniowego zamiast cotygodniowego dostarczają badania porównawcze:

- Hazama 2016: w tym badaniu mediana OS dla skojarzenia CET+XELOX wynosiła 10,1 m-ca w przypadku cotygodniowego podawania oraz 32,2 m-ca dla podania co 2 tygodnie. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 6,3 i 9,6 m-ca. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano odpowiednio u 35,7% i 57,7% pacjentów. Autorzy publikacji nie określili czy różnice między grupami były istotne statystycznie. W zakresie analizy bezpieczeństwa różnica wystąpiła tylko w przypadku wysypki trądzikowej stopnia 1 (na niekorzyść podania CET+XELOX co 2 tygodnie) oraz neutropenii stopnia 2 (na korzyść podania CET+XELOX co 2 tygodnie);

- Brodowicz 2013: mediana OS dla skojarzenia CET+FOLFOX4 wynosiła 25,8 m-ca w przypadku cotygodniowego podania (q1w) oraz 23,0 m-ca dla podania co 2 tygodnie (q2w). Mediana PFS wynosiła odpowiednio 9,5 i 9,2 m-ca. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano odpowiednio u 53% i 62% pacjentów. Zgodnie z wyliczeniami autorów publikacji żadna z ww. różnic między grupami nie była istotna statystycznie. Zgodnie z wyliczeniami Agencji nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie CR, PR, SD, PD i DCR. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

- Pfeiffer 2008: mediana OS dla skojarzenia CET+IRI wynosiła 10,4 m-ca w przypadku cotygodniowego podania (q1w) oraz 8,9 m-ca dla podania co 2 tygodnie (q2w). Mediana PFS wynosiła 5,4 m-ca dla obydwu schematów. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano odpowiednio u 18,5% i 25,7% pacjentów. Autorzy publikacji nie określili czy różnice między grupami były istotne statystycznie. Zgodnie z wyliczeniami Agencji nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie CR, PR, SD, PD i DCR. W zakresie analizy bezpieczeństwa zgodnie z wyliczeniami Agencji istotna statystycznie różnica między grupami występuje tylko w przypadku toksyczności skóry stopnia 2 (na niekorzyść podania CET+IRI q2w w porównaniu z q1w) oraz biegunki stopnia 2 (na korzyść podania CET+IRI co 2 tygodnie).

- Mrabti 2009 - odsetek pacjentów żyjących w 7 miesiącu dla skojarzenia CET+IRI wynosił 75% w przypadku podania q1w oraz 72% dla q2w. Natomiast odsetek pacjentów w stanie bez progresji to odpowiednio 28% i 18%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Zgodnie z wyliczeniami Agencji w zakresie CR, PR, SD i PD istotna statystycznie różnica między grupami występuje tylko w przypadku odsetka pacjentów z chorobą stabilną – wynik na niekorzyść schematu q2w w porównaniu z q1w. W zakresie analizy bezpieczeństwa zgodnie z wyliczeniami Agencji nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych.

Autorzy konkludują, że nie ma znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy cetuksymabem podawanym co dwa tygodnie i co tydzień. Te same wnioski płyną z kolejnych odnalezionych badań nieporównawczych (Chen 2014, Cheng 2017, Kotake 2017, Chan 2014, Fernandez-Plana 2014, Pfeiffer 2015, Soda 2015, Zekri 2016, Abdelwahab 2012). Wynika z nich, że wygodniejszy codwutygodniowy schemat podawania cetuksymabu jest podobnie skuteczny jak schemat cotygodniowy i może stanowić dla niego alternatywę u chorych z zaawansowanym nowotworem jelita grubego. Profil bezpieczeństwa nie odbiega od znanych toksyczności schematu cotygodniowego. Publikacja Abdelwahab 2012 wskazuje, że CET q2w może być także z powodzeniem stosowany u starszych pacjentów (≥ 65 roku życia) z CRC.

### **Finansowanie ze środków publicznych**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r., oceniana substancja czynna cetuksymab jest składnikiem 2 produktów leczniczych, które finansowane są w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (B.4.) oraz „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” (B.52).

### **Stanowisko ekspertów klinicznych**

Wraz ze zleceniem otrzymano opinię eksperta, Prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, który wnioskował wprowadzenie możliwości stosowania

cetuksymabu stosowanego co 2 tygodnie, ponieważ w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii i w różnych liniach leczenia jest równie skuteczny i bezpieczny jak schemat cotygodniowy. Uproszczony schemat stosowania leku może również pozwolić na poprawienie uwarunkowań organizacyjnych w ośrodkach prowadzących leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Ekspert przekazał szeroki zestaw literatury dotyczący rozważanego problemu decyzyjnego – wszystkie przekazane publikacje zostały również zidentyfikowane przez analityków Agencji, poza publikacją Zekri 2016, którą przekazał jedynie ekspert.

Dodatkowo, Agencja wystąpiła z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych, ale nie przekazali oni odpowiedzi.

#### **Uwagi dodatkowe**

Można zauważyć, że obowiązujący program lekowy precyzuje przy określeniu schematu doawkowania cetuksymabu ile ma trwać wlew leku („**400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym dwie godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki) w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia).** (...) Cetuksymab – stosowany **w odstępach 7-dniowych**”. Proponowana zmiana (dodanie zapisu „brak dawki początkowej, lek podawany **co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała**”) nie zawiera tego typu informacji.

## 10. Piśmiennictwo

<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>ESMO 2016</b>	Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. <i>Ann Oncol</i> . 0: 1-37; 2016.
<b>NCCN 2017 (colon)</b>	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf</a> [dostęp 27.11.2017]
<b>NCCN 2017 (rectal)</b>	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf</a> [dostęp 27.11.2017]
<b>PTOK 2013</b>	Potemski P., Polkowski W.: Nowotwory układu pokarmowego
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>NICE 2017</b>	Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA439]. Published date: 29 March 2017. Last updated: 25 September 2017. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta439">https://www.nice.org.uk/guidance/ta439</a>
<b>SMC 2015</b>	cetuximab (Erbix®). Treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, RAS wild-type metastatic colorectal cancer. <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1012_14_cetuximab_Erbix/cetuximab_Erbix">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1012_14_cetuximab_Erbix/cetuximab_Erbix</a>
<b>AWMSG 2015</b>	cetuximab (Erbix®). Reference No. 2407. First-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, RAS wild-type metastatic colorectal cancer in combination with irinotecan-based chemotherapy or in combination with FOLFOX. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2407">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2407</a>
<b>CADTH 2014</b>	Erbix for Metastatic Colorectal Cancer. Final Recommendation Issued: January 10, 2014. <a href="https://www.cadth.ca/erbitux-metastatic-colorectal-cancer-details">https://www.cadth.ca/erbitux-metastatic-colorectal-cancer-details</a>
<b>HAS 2009</b>	Erbix. Treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_847976/en/erbitux">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_847976/en/erbitux</a>
<b>Badania włączone do przeglądu</b>	
<b>Badania wtórne</b>	
<b>Hubbard 2013</b>	Hubbard JM, Aberts SR. Alternate Dosing of Cetuximab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. <i>Gastrointest Cancer Res</i> . 2013 Mar-Apr; 6(2): 47-55.
<b>Badania porównawcze</b>	
<b>Brodowicz 2013 / CECOG</b>	Brodowicz T, Ciuleanu TE, Radosavljevic D, Shacham-Shmueli E, Vrbanec D, Plate S, Mrcsic-Krmpotic Z, Dank M, Purkalne G, Messinger D, Zielinski CC. FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every second week in the first-line treatment of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II CECOG study. <i>Ann Oncol</i> . 2013 Jul;24(7):1769-77.
<b>Hazama 2016 / FLEET2</b>	Hazama S, Maeda H, Iwamoto S, Kim HM, Takemoto H, Kobayashi K, Sakamoto J, Nagata N, Oba K, Mishima H. A Phase II Study of XELOX and Cetuximab as First-Line Therapy in Patients With KRAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer (FLEET2 Study). <i>Clin Colorectal Cancer</i> . 2016 Dec;15(4):329-336.
<b>Mrabti 2009</b>	Mrabti H, De la Fouchardiere C, Desseigne F, Dussart S, Negrier S, Errihani H. Irinotecan associated with cetuximab given every 2 weeks versus cetuximab weekly in metastatic colorectal cancer. <i>J Cancer Res Ther</i> . 2009 Oct-Dec;5(4):272-6.
<b>Pfeiffer 2008</b>	Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J, Qvortrup C, Yilmaz M, Jensen B. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. <i>Ann Oncol</i> . 2008 Jun;19(6):1141-5.
<b>Badania farmakokinetyczne</b>	
<b>Taberero 2010a</b>	Taberero J, Ciardiello F, Rivera F, Rodriguez-Braun E, Ramos FJ, Martinelli E, Vega-Villegas ME, Roselló S, Liebscher S, Kisker O, Macarulla T, Baselga J, Cervantes A. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. <i>Ann Oncol</i> . 2010 Jul;21(7):1537-45.
<b>Taberero 2010b</b>	Taberero J, Cervantes A, Rivera F, Martinelli E, Rojo F, von Heydebreck A, Macarulla T, Rodriguez-Braun E, Eugenia Vega-Villegas M, Senger S, Ramos FJ, Roselló S, Celk I, Stroh C, Baselga J, Ciardiello F. Pharmacogenomic and pharmacoproteomic studies of cetuximab in metastatic colorectal cancer: biomarker analysis of a phase I dose-escalation study. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Mar 1;28(7):1181-9.
<b>Badania nieporównawcze</b>	
<b>Kotake 2017 / CELINE</b>	Kotake M., Aoyama T., Munemoto Y., Doden K., Kataoka M., Kobayashi K., Nishimura G., Fujita H., Nakamura K., Takehara A., Tanaka C., Sakamoto J., Nagata N., Oba K., Kondo K. Multicenter phase II study of infusional 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, and oxaliplatin, plus biweekly cetuximab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (CELINE trial). <i>Oncology Letters</i> . 13 (2) (pp 747-753), 2017. Date of Publication: February 2017.

<b>Abdelwahab 2012</b>	Abdelwahab S, Azmy A, Abdel-Aziz H, Salim H, Mahmoud A. Anti-EGFR (cetuximab) combined with irinotecan for treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2012 Sep;138(9):1487-92.
<b>Bouchahda 2011</b>	Bouchahda M, Macarulla T, Liedo G, Lévi F, Elez ME, Paule B, Karaboué A, Artru P, Tabernero J, Machover D, Innominato P, Goldschmidt E, Bonnet D, Ducreux M, Castagne V, Guimbaud R. Feasibility of cetuximab given with a simplified schedule every 2 weeks in advanced colorectal cancer: a multicenter, retrospective analysis. <i>Med Oncol</i> . 2011 Dec;28 Suppl 1:S253-8.
<b>Carneiro 2012</b>	Carneiro BA, Ramanathan RK, Fakih MG, Krishnamurthi SS, Lembersky BC, Stoller RG, Lancaster SL, Pinkerton RA, Crandall TL, Schmotzer AR, Potter DM, Bahary N. Phase II study of irinotecan and cetuximab given every 2 weeks as second-line therapy for advanced colorectal cancer. <i>Clin Colorectal Cancer</i> . 2012 Mar;11(1):53-9.
<b>Chan 2014</b>	Chan WL, Lee VH, Siu WK, Ho PY, Liu RK, Leung TW. Biweekly cetuximab and first-line chemotherapy in chinese patients with k-ras wild-type colorectal cancers. <i>South Asian J Cancer</i> . 2014 Jul;3(3):175-8.
<b>Chen 2014</b>	Chen Y, Cao D, Bi F, Li Q, Qiu M. Biweekly cetuximab plus FOLFIRI/irinotecan as first/second-line chemotherapy for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis in Southwest Chinese population. <i>Med Oncol</i> . 2014 May;31(5):935.
<b>Cheng 2017 / APEC</b>	Cheng AL, Cornelio G, Shen L, Price T, Yang TS, Chung IJ, Dai GH, Lin JK, Sharma A, Yeh KH, Ma B, Zaatari A, Guan Z, Masood N, Srimuninnimit V, Yau T, Gibbs P, Wang X, Doval DC, Oh ST, Shim BY, Gorospe C, Wang HM, Sirachainan E, Hill A, Suh KW, Beier F, Chatterjee S, Lim R. Efficacy, Tolerability, and Biomarker Analyses of Once-Every-2-Weeks Cetuximab Plus First-Line FOLFOX or FOLFIRI in Patients With KRAS or All RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 APEC Study. <i>Clin Colorectal Cancer</i> . 2017 Jun;16(2):e73-e88.
<b>Fernandez-Plana 2014 / OPTIMIX-ACROSS</b>	Fernandez-Plana J, Losa F, Pericay C, Salud A, Gay M, Alonso V, Mendez M, Alfaro J, Vicente P, Quintero G, Salgado M, Jorge M, Grande C, de la Camara J, Falco E, Saigi E, Munoz C, Nicolau M, Pircher M, Nunez X, Munoz-Tuduri M, del Val B, Gonzalez-Perez E. Biweekly cetuximab in combination with FOLFOX-4 in the first-line treatment of wild-type KRAS metastatic colorectal cancer: Final results of a phase II, open-label, clinical trial (OPTIMIX-ACROSS Study). <i>BMC Cancer</i> . 14 (1), 2014. Article Number: 865. Date of Publication: November 22, 2014.
<b>Kang 2012</b>	Kang MJ, Hong YS, Kim KP, Kim SY, Baek JY, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim MJ, Chang HJ, Kang YK, Kim TW. Biweekly cetuximab plus irinotecan as second-line chemotherapy for patients with irinotecan-refractory and KRAS wild-type metastatic colorectal cancer according to epidermal growth factor receptor expression status. <i>Invest New Drugs</i> . 2012 Aug;30(4):1607-13.
<b>Martín-Martorell 2008</b>	Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E, Chirivella I, Bosch A, Cervantes A. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. <i>Br J Cancer</i> . 2008 Aug 5;99(3):455-8.
<b>Pfeiffer 2015 / NORDIC-7</b>	Pfeiffer P., Sorbye H., Qvortrup C., Karlberg M., Kersten C., Vistisen K., Lindh B., Bjerregaard J.K., Glimelius B. Maintenance Therapy With Cetuximab Every Second Week in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-7.5 Study by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> . 14 (3) (pp 170-176), 2015. Article Number: 200. Date of Publication: 01 Sep 2015.
<b>Roca 2010 / ACROSS</b>	Roca JM, Alonso V, Pericay C, Escudero P, Salud A, Losa F, López LJ, Guasch I, Méndez M, Quintero-Aldana G, Grande C, Vicente P, Arrivi A, Martín C, Moreno I, García P, Antón I, Constenla M, Yubero A, Cirera L; ACROSS Cooperative Group. Cetuximab given every 2 weeks plus irinotecan is an active and safe option for previously treated patients with metastatic colorectal cancer. <i>Chemotherapy</i> . 2010;56(2):142-6.
<b>Shitara 2012</b>	Shitara K, Yuki S, Yoshida M, Takahari D, Utsunomiya S, Yokota T, Sato Y, Inaba Y, Tajika M, Kawai H, Yamaura H, Kato M, Yamazaki K, Komatsu Y, Muro K. Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. <i>Invest New Drugs</i> . 2012 Apr;30(2):787-93.
<b>Soda 2015 / FLEET</b>	Soda H., Maeda H., Hasegawa J., Takahashi T., Hazama S., Fukunaga M., Kono E., Kotaka M., Sakamoto J., Nagata N., Oba K., Mishima H. Multicenter Phase II study of FOLFOX or biweekly XELOX and Erbitux (cetuximab) as first-line therapy in patients with wild-type KRAS/BRAF metastatic colorectal cancer: The FLEET study. <i>BMC Cancer</i> . 15 (1) (no pagination), 2015. Date of Publication: October 14, 2015.
<b>Zekri 2016</b>	Jamal Zekri, Kamel Farag, Rawan Al-Saadi, Majed Ashour, Rasha Haggag. Safety and efficacy of biweekly cetuximab based chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Unexplored Medical Data</i> , [S.l.], v 1, n 1, p. 15-20, Sep. 2016.
<b>Inne</b>	
<b>Szczeklik 2017</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna, 2017
<b>KRN 2017</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-grubego/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-grubego/</a> , data ostatniego dostępu 23.11.2017 r.
<b>KRN 2017a</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/</a> , data ostatniego dostępu 23.11.2017
<b>ChPL Erbitux</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux

## Załączniki

## 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (22.11.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cetuximab [Title/Abstract]	5 161
#2	Erbitux [Title/Abstract]	316
#3	IMC-C225 [Title/Abstract]	72
#4	#1 OR #2 OR #3	5 260
#5	colorectal [Title/Abstract]	120 226
#6	colon [Title/Abstract]	148 054
#7	rectal [Title/Abstract]	77 024
#8	#5 OR #6 OR #7	304 757
#9	cancer [Title/Abstract]	1 400 931
#10	neoplasm* [Title/Abstract]	247 903
#11	#9 OR #10	1 590 959
#12	metas* [Title/Abstract]	424 892
#13	metastatic [Title/Abstract]	898 196
#14	advanced [Title/Abstract]	345 231
#15	#12 OR #13 OR #14	1 358 467
#16	#8 AND #11 AND #15	50 539
#17	#4 AND #16	1 761
#18	every 2 weeks OR every second week OR q2wk OR biweekly OR 500 mg	37 823
#19	#17 AND #18	<b>99</b>
Data przeszukania: 22 listopada 2017 roku		

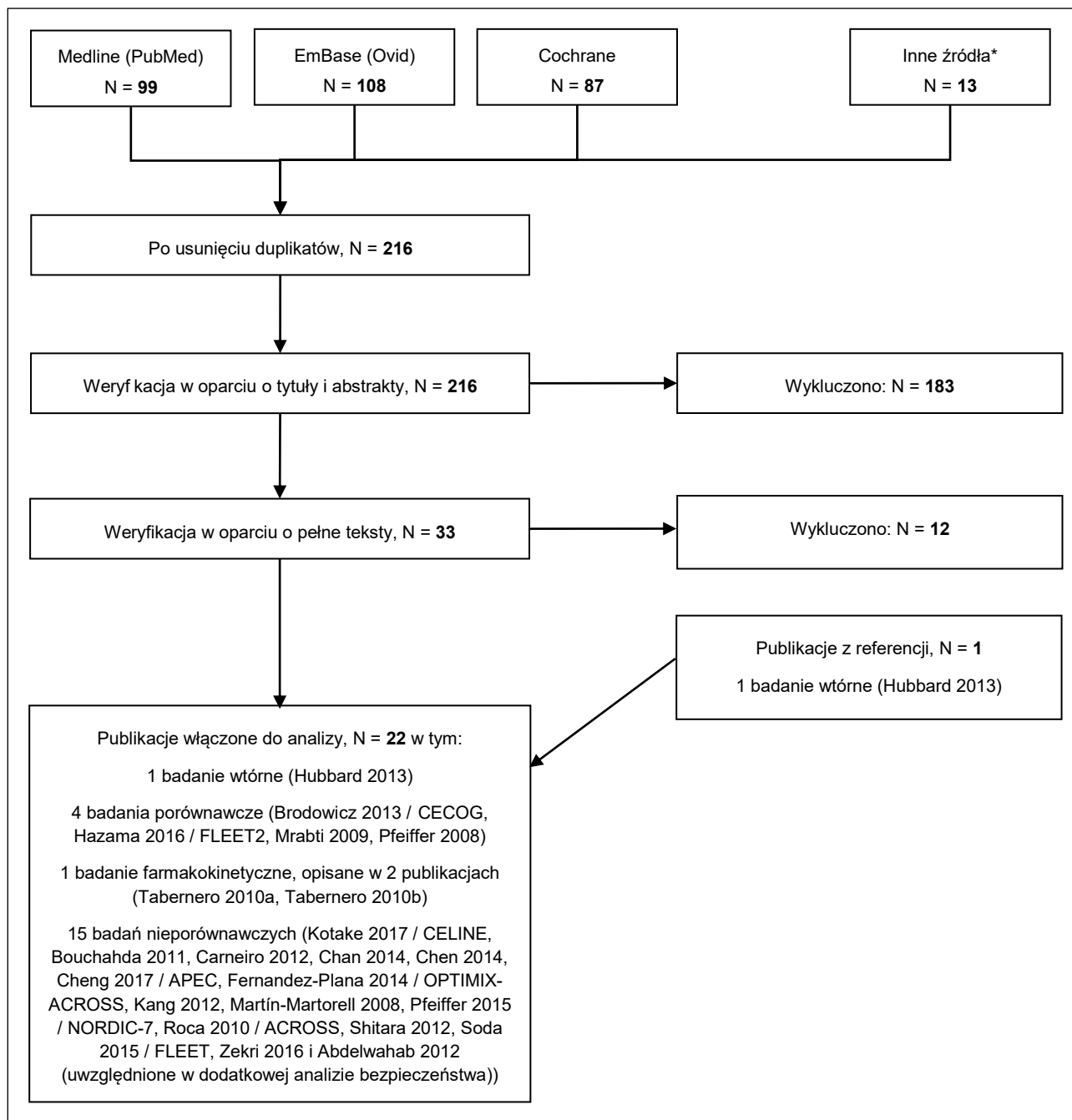
Tabela 21. Wynik wyszukiwania w bazie Embase (22.11.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cetuximab /exp	24 099
#2	Erbitux [ab,kw,ti.]	493
#3	#1 OR #2	24 132
#4	colorectal [ab,kw,ti.]	178 473
#5	'colon' [ab,kw,ti.]	182 354
#6	'rectal' [ab,kw,ti.]	98 285
#7	#4 OR #5 OR #6	393 777
#8	'cancer' [ab,kw,ti.]	1 876 163
#9	neoplasm* [ab,kw,ti.]	213 577
#10	#8 OR #9	2 011 818
#11	metastatic [ab,kw,ti.]	266 834
#12	advanced [ab,kw,ti.]	474 632
#13	#11 OR #12	697 874
#14	#7 AND #10 AND #13	53 004
#15	#3 AND #14	4 922
#16	every 2 weeks OR every second week OR q2wk OR biweekly OR 500 mg	51 460
#17	#15 AND #16	271
#18	#17 limit to: clinical trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR multicenter study	<b>108</b>
Data przeszukania: 22 listopada 2017 roku		

Tabela 22. Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane (22.11.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cetuximab	1 293
#2	Erbitux	55
#3	#1 OR #2	1 298
#4	colorectal	13 359
#5	colon	9 477
#6	rectal	9 058
#7	#4 OR #5 OR #6	26 307
#8	cancer	121 419
#9	neoplasm*	65 840
#10	#8 OR #9	132 104
#11	metastatic	15 584
#12	advanced	37 721
#13	#11 OR #12	48 386
#14	#7 AND #10 AND #13	4 987
#15	#3 AND #14	485
#16	every 2 weeks OR every second week OR q2wk OR biweekly OR 500 mg	32 907
#17	#15 AND #16	<b>87</b>
<b>Data przeszukania: 22 listopada 2017 roku</b>		

## 10.2. Diagram PRISMA



\* publikacje przekazane przez Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) dołączone do zlecenia MZ