

Erbix[®] (cetuxymab) w leczeniu
pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym
głowy i szyi

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, listopad 2018

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Merck Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Merck Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenеза	10
2.3 Rozpoznawanie	11
2.3.1 Ocena stopnia zróżnicowania histologicznego	11
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM	12
2.3.3 Podział na stadia kliniczne	13
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	15
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	21
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
2.8 Wybór populacji docelowej	29
3 Interwencja	31
3.1 Charakterystyka interwencji	31
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	32
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	33
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	33
3.1.4 Mechanizm działania	34
3.1.5 Przeciwwskazania	35
3.1.6 Przedawkowanie	35
3.1.7 Działania niepożądane	35
3.1.8 Kompetencje personelu	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce	37
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla cetuksymabu	37
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla cetuksymabu	38
3.5 Rekomendacje refundacyjne	39
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	39
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	40
4 Technologie opcjonalne	43
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	43
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	44
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	51
4.3.1 Związki platyny	51

4.3.2 Fluorouracyl	67
5 Efekty zdrowotne	74
6 Rodzaj i jakość dowodów	77
7 Podsumowanie	78
Aneks 1. Program lekowy	80
Aneks 2. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi	83
Spis tabel	87
Bibliografia	88

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BSC	najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
CT	tomografia komputerowa
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papilloma Virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mc.	masa ciała
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NHS	system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PF	skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PS	stan sprawności chorego (ang. <i>performance status</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SCCHN	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>squamous cell carcinoma of the head and neck</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>TNM Classification of Malignant Tumour</i>)
UICC	Union for International Cancer Control
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cetuksymabu (Ebitux®) w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

Problem zdrowotny

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa. Zdecydowaną większość nowotworów nabłonkowych głowy i szyi, ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych.

Epidemiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów nowotwory złośliwe głowy i szyi stanowiły w 2015 roku około 4,4% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. U mężczyzn odsetek ten wynosił 6,7%, a w populacji kobiet - 2,1%. Zgon z powodu nowotworów tego obszaru stanowiły 6,5% wszystkich zgonów nowotworowych u mężczyzn i 2,1% wszystkich zgonów nowotworowych u kobiet. W wartościach bezwzględnych, w 2015 roku w Polsce odnotowano 7 189 nowych zachorowań i prawie 4 564 zgonów z powodu nowotworów głowy i szyi. Według danych PTOK, około 90% nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych stanowią raki płaskonabłonkowe [PTOK 2013]. Najczęstszym nowotworem głowy i szyi jest rak krtani i nowotwory w obrębie jamy ustnej. W oparciu o dane KRN oraz dane PTOK liczbę zachorowań na SCCHN można szacować na około 6 470. Szacuje się, że około 50% przypadków SCCHN rozpoznawanych jest w stadium lokalnego zaawansowania, a około 15% przypadków to pacjenci z przerzutami. W oparciu o Krajowy Rejestr Nowotworów, PTOK oraz opinie ekspertów klinicznych szacowana liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej lub z przerzutami wynosi około 668-1290 pacjentów. Szacowana liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

Metody leczenia

Obecnie w leczeniu nawracającego/przerzutowego SCCHN nie jest refundowana żadna terapia celowana. Wśród terapii refundowanych w leczeniu SCCHN znajduje się chemioterapia stosowana w celu poprawy stanu pacjenta, choć brakuje dowodów na istotny wpływ chemioterapii na wydłużenie przeżycia. Wytyczne kliniczne wskazują, iż uzupełnienie chemioterapii cetuksymabem zwiększa korzyść terapii. W wielu wytycznych klinicznych wskazuje się cetuksymab jako jedną z podstawowych opcji terapeutycznych, wpływającą na przeżycie. Podstawę leczenia powinna więc stanowić chemioterapia paliatywna, która u pacjentów w dobrym stanie powinna się składać z cisplatyny bądź karboplatyny i 5-fluorouracylu, skorzystanej z terapią celowaną cetuksymabem - w zagranicznych wytycznych określana jako terapia II linii.

Większość zidentyfikowanych wytycznych zaleca cetuksymab w połączeniu ze związkami platyny i 5-fluorouracyłem w I linii leczenia (lub przedstawia taką rekomendację opartą na dowodach) chorych w dobrym stanie, szczególnie gdy obecne są przerzuty odległe.

Polskie wytyczne opisują badania, w których stwierdzono wydłużenie czasu całkowitego przeżycia przy dołączeniu cetuksymabu w porównaniu z wytyczną chemioterapią złożoną ze związków platyny i fluorouracylu. U pacjentów, u których terapia złożona nie może być zastosowana, zalecana jest monoterapia, zaś u pacjentów w gorszym stanie zalecane jest najlepsze leczenie objawowe (ang. best supportive care). Oprócz preparatów wymienionych jako liniowa terapia stosuje się także inne schematy i preparaty. Wskazuje to na ograniczone możliwości terapeutyczne dla pacjentów spełniających kryteria do włączenia leczenia w Polsce.

Podsumowując, zgodnie ze stwierdzeniami odnalezionymi w zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, takich organizacji jak EHNS-ESMO-ESTRO, NCCN, ENTOK, SEOM, oraz zapisami zaproponowanego programu lekowego przyjęto, że komparatorem (a jednocześnie częścią terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy) powinien być schemat złożony ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) oraz fluorouracylu. Zarówno związki platyny (cisplatyna bądź karboplatyna), jak i fluorouracyl są obecnie refundowane w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu nowotworów głowy i szyi (katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Inne interwencje wymieniane w wytycznych, takie jak zabiegi chirurgiczne, radioterapia lub inne preparaty stosowane są rzadziej, u pacjentów wyselekcjonowanych bądź takich, którzy nie mogą przyjmować leczenia złożonego, związków platyny. Z tego względu nie powinny być traktowane jako potencjalne komparatory dla wnioskowanej terapii.

Inne preparaty (zalutumumab, panitumumab, gefitinib, afatynib) będące przedmiotem badań w zakresie leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami nie mogą stanowić komparatorów, gdyż nie są w Polsce zarejestrowane ani nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Sytuacja refundacyjna

Obecnie cetuksymab (Erbix®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Refundowane preparaty obejmują związki platyny (cisplatyna i karboplatyna) oraz fluorouracyl.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [redacted] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, [redacted];
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi cetuksymab (preparat Erbix®) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu;
- (C) komparatory, do których należy chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - całkowite przeżycie (ang. *overall survival*);
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*);
 - najlepsza całkowita odpowiedź;

- kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna);
- czas do niepowodzenia leczenia;
- czas trwania odpowiedzi;
- ocena jakości życia.
- działania niepożądane w tym szczególnie:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.
- (S) typ badań, tj.:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cetuksymabu (Erbix®) w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi [REDACTED]

[REDACTED] spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania cetuksymabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują:

- jamę ustną;
- gardło;
- krtani;
- jamę nosową;
- gruczoły ślinowe;
- zatoki oboczne nosa.

Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa [PTOK 2013]. Zdecydowaną większość nowotworów nabłonkowych głowy i szyi, ponad **90%** wszystkich przypadków, stanowią **raki płaskonabłonkowe** o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych [PTOK 2013].

Ryzyko niewyleczenia lub nawrotu w przypadku nowotworów głowy i szyi wynosi około 20-30% w stadium wczesnym i 60-70% w zaawansowanym [Jassem 2014]. Większość nowotworów głowy i szyi cechuje wzrost miejscowo-regionalny oraz względnie małe ryzyko pojawienia się odległych przerzutów (około 10% przypadków). Znacznie częściej występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, które występują blisko u połowy chorych na nowotwory narządów głowy i szyi (43 %) [Ridge 2011].

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, kody ICD-10 [ICD-10] :

- C00 Nowotwór złośliwy wargi;
- C01 Nowotwór złośliwy nasady języka;
- C02 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka;
- C03 Nowotwór złośliwy dziąsła;
- C04 Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej;
- C05 Nowotwór złośliwy podniebienia;
- C06 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej;
- C07 Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej;
- C08 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych;
- C09 Nowotwór złośliwy migdałka;
- C10 Nowotwór złośliwy części ustnej gardła (oropharynx);

- C12 Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego;
- C13 Nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx);
- C14 Nowotwór złośliwy o innym i bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła;
- C30 Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego;
- C31 Nowotwór złośliwy zatok przynosowych;
- C32 Nowotwór złośliwy krtani.

2.2 Etiologia i patogenеза

Do czynników rakotwórczych w przypadku powstawania płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi zalicza się [PTOK 2013, Meder 2011, Gliński 2006]:

- ekspozycję błon śluzowych na dym tytoniowy;
- nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu;
- złą higienę jamy ustnej;
- mechaniczne, przewlekłe drażnienie błony śluzowej (niedopasowane protezy stomatologiczne, ukruszone zęby);
- infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* - HPV), dotyczy to głównie przypadków raka ustnej części gardła i jamy ustnej.

Ekspozycja błon śluzowych na dym tytoniowy oraz nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu należą do podstawowych czynników rakotwórczych. Ryzyko jest wprost proporcjonalne do stopnia ekspozycji. Każdy z tych czynników zwiększa 2-3-krotnie ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej, gardła i krtani. Chorych na SCCHN charakteryzuje skłonność do nadużywania obu wymienionych używek [Meder 2011].

U pacjentów z nowotworami nabłonkowymi głowy i szyi często stwierdza się również zaburzenia molekularne, takie jak mutacje genów supresorowych (np. TP53), mutacje w sekwencjach mikrosatelitarnych (mutacje genów *mismatch repair* odpowiedzialnych za naprawę DNA), ekspresję, nadekspresję i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) i innych z rodziny HER, mutacje w genach czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) i odpowiednich receptorów oraz amplifikacja niektórych onkogenów (np. BCL-1 czy INT-2) [PTOK 2013].

Chorzy na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu. Drugie nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtani) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk). Ryzyko to szacuje się na prawie 2% rocznie oraz 36% w ciągu 20 lat. Podstawową przyczyną tego zjawiska jest narażenie na wspólne dla obu nowotworów czynniki kancerogenne [PTOK 2013].

2.3 Rozpoznawanie

Podstawę rozpoznania nowotworu narządów głowy i szyi stanowi badanie patomorfologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych. [PTOK 2013, Meder 2011]

Algorytm diagnostyczny mający na celu ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania w przypadku nowotworów głowy i szyi obejmuje [Meder 2011]:

- wywiad;
- badanie przedmiotowe:
 - o badania laryngologiczne - wziemikowanie bezpośrednie, fiberoskopia z dokładną oceną całego obszaru błon śluzowych narządów głowy i szyi. Celem badania laryngologicznego jest nie tylko dokładne ustalenie zakresu naciekania, ale również wykluczenie współistnienia drugiego, niezależnego ogniska nowotworu;
 - o badania obrazowe:
 - tomografia komputerowa (TK) - jest badaniem obrazowym z wyboru w diagnostyce większości nowotworów narządów głowy i szyi, zawsze wykonywana dwufazowo, z podaniem kontrastu;
 - tomografia rezonansu magnetycznego (MR) - stanowi metodę komplementarną do TK, choć w niektórych lokalizacjach nowotworów, powinna być uważana za metodę obrazowania z wyboru. MR ma największą wartość w ocenie nowotworów ślinianek, zatok przynosowych, części ustnej i nosowej gardła [Szczeklik 2017];
 - pozytonowa tomografia emisyjna (PET) - obecnie rutynowe wskazania do PET-TK uwzględniają nierzadkie przypadki przerzutów do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego;
 - techniki konwencjonalnej rentgenografii - głównie pantomogram żuchwy w przypadku podejrzenia jej naciekania, a także ultrasonografię szyi, często wykorzystywaną w trakcie biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych węzłów chłonnych czy też dużych gruczołów ślinowych.

Należy również wykonać badania potwierdzające brak przerzutów odległych bądź drugiego, niezależnego nowotworu dróg oddechowych, obejmujące zwykle rentgenografię klatki piersiowej w 2 projekcjach oraz USG jamy brzusznej (jak wspomniano powyżej, przy wykrywaniu przerzutów, niekiedy przydatne jest również badanie pozytonowej tomografii emisyjnej [PET]) [PTOK 2013].

2.3.1 Ocena stopnia zróżnicowania histologicznego

Z patomorfologicznego punktu widzenia wyróżnia się trzy podstawowe podtypy raka płaskonabłonkowego, zależnie od stopnia zróżnicowania nowotworu [Meder 2011, Vokes 1993]:

- wysoko zróżnicowane (G1);
- średnio zróżnicowane (G2);
- nisko zróżnicowane (G3).

Raki wysoko zróżnicowane rozwijają się przede wszystkim w obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła; raki o niskim stopniu zróżnicowania obejmują ustną część gardła, szczególnie okolice migdałków i łuków podniebiennych oraz podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła, natomiast w jamie nosowej i nosowej części gardła dominują raki nisko zróżnicowane nierogowaciejące i niezróżnicowane [PTOK 2013].

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM

W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i „patologicznego” (pTNM) rekomendowaną przez UICC/AJCC, gdzie:

- T (*tumor* - guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* - węzeł) stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) obecność lub brak przerzutów odległych.

Klasyfikacja pTNM może być oceniona jedynie u chorych po dostępnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M [PTOK 2013].

Klasyfikację TNM przedstawiono w tabeli poniżej [PTOK 2013, KRN].

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku narządów głowy i szyi.

Cecha	Charakterystyka
Cecha T - wspólne dla wszystkich lokalizacji*	
TX	guz pierwotny nie może być oceniony
T0	brak klinicznych cech guza pierwotnego
Tis	rak <i>in situ</i>
Cecha N - wspólne dla wszystkich lokalizacji (N1, N2, N3 - wszystkie lokalizacje raka, z wyjątkiem nosowej części gardła)	
Nx	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiagający w największym wymiarze < 3 cm
N2	przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:
N2a	przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiagający w największym wymiarze > 3 cm, ale < 6 cm
N2b	przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm
N2c	przerzuty obustronnie lub do węzła /węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm
N3	przerzuty do węzłów chłonnych osiagające w największym wymiarze > 6 cm

Cecha M - wspólne dla wszystkich lokalizacji	
Mx	ocena obecności przerzutów odległych jest niemożliwa
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	przerzuty odległe

* cechy od T1 do T4 zostały scharakteryzowane w zależności od miejsca lokalizacji nowotworu narządów głowy i szyi. W powyższej tabeli przedstawiono jedynie charakterystykę cech wspólnych dla wszystkich lokalizacji, szczegółową charakterystykę przedstawiono w aneksie 1.

2.3.3 Podział na stadia kliniczne

Określenie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I do IV z podpunktami literowymi (np. Ia, Ib, IIc, IIIa, IV). Głównym celem klasyfikacji jest określenie rokowania, planowania leczenia oraz ocena wyników i możliwości ich porównania z wynikami uzyskanymi w różnych ośrodkach.

Stadia kliniczne scharakteryzowano w tabeli zamieszczonej poniżej [PTOK 2013].

Tab. 2. Stopnie zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi, z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy.

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB	T4b	Każde N	M0
IVC	Każde T	N3	M0
	Każde T	Każde N	M1

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Nowotwory głowy i szyi często związane są z poważnymi dolegliwościami fizycznymi, utrudniającymi podstawowe czynności życiowe, takie jak oddychanie, odżywianie czy mowę.

Niekiedy dochodzi również do upośledzenia narządów zmysłów lub innych funkcji układu nerwowego, co wraz ze zniekształceniami ma negatywne skutki psychologiczne i społeczne [PTOK 2013].

Charakterystyczne objawy oraz symptomy choroby nowotworowej regionu głowy i szyi są związane z konkretną lokalizacją oraz umiejscowieniem guza [PTOK 2013, KRN]:

- jama ustna: owrzodzenie, naciek, ograniczenie ruchomości języka, dolegliwości bólowe przy jedzeniu;
- warga: owrzodzenie, stwardnienie;
- język: owrzodzenie, naciek, unieruchomienie;
- dziąsło: owrzodziały naciek;
- policzek: owrzodzenie, objaw leukoplakii;
- krtani: chrypka, trudności w przełykaniu, ból, duszność;
- szczęka i żuchwa: zniekształcenie twarzy, zaburzenia widzenia, zaburzenia drożności przewodów nosowych, objawy neurologiczne, bóle;
- gardło: owrzodzenie, bóle przy przełykaniu, uczucie obecności ciała stałego, naciek, krwawienia.

Częstym pierwszym objawem nowotworu głowy i szyi jest powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, które spowodowane jest obecnością przerzutów [PTOK 2013, KRN].

Przebieg naturalny

Naturalny przebieg choroby oraz podatność na leczenie zależne są od stopnia zróżnicowania raka płaskonabłonkowego [Meder 2011, Vokes 1993]:

- raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych) oraz względnie rzadkie występowanie przerzutów odległych (10-20%);
- raki nisko zróżnicowane cechuje szybszy wzrost miejscowy, wczesne tworzenie przerzutów w węzłach chłonnych oraz częstsze przerzuty w narządach odległych, (do 40%), ale także względnie wysoka wrażliwość na napromieniowanie i chemioterapię (szczególnie rak nosowej części gardła).

Rokowanie

Rokowanie zależy w głównej mierze od miejscowego zaawansowania nowotworu, jednak najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest stan okolicznych węzłów chłonnych. Niezależnie od umiejscowienia i rozległości ogniska pierwotnego, odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 50-60% u chorych bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych w porównaniu do 20-30% u chorych z zajętymi węzłami. Najgorzej rokującym nowotworem jest nowotwór gardła, ze względu na najczęściej późne rozpoznanie; odsetek 5-letniego przeżycia bez wznowy wynosi 30-35%, podczas gdy w raku krtani 50-60% przy zajęciu głośni i 30-50% przy zajęciu nagłośni, nawet przy przerzutach w węzłach chłonnych [PTOK 2013].

Monitorowanie postępu choroby/wyników leczenia

Ocena skuteczności leczenia systemowego obejmuje 4 kategorie, definiowane najczęściej zgodnie ze skalą RECIST lub WHO (tabela poniżej): odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR), odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR), stabilizację choroby (ang. *stable disease*, SD) i progresję choroby (ang. *progressive disease*, PD). Poprawna ocena odpowiedzi na leczenie wymaga dokonania dokładnego pomiaru zmian chorobowych przed leczeniem oraz jego powtórzeń w określonych odstępach czasu (zwykle wykorzystuje się do tego badania obrazowe, np. tomografię komputerową). Odpowiedź uznaje się za faktyczną, jeśli utrzymuje się co najmniej 4 tygodnie. [onkologia.mp.pl]

Tab. 3. Kategorie odpowiedzi na leczenie systemowe wg klasyfikacji WHO i RECIST [Szczeklik 2017].

Odpowiedź	Klasyfikacja RECIST	Klasyfikacja WHO
całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	ustąpienie wszystkich zmian docelowych*	ustąpienie wszystkich objawów (klinicznych i biochemicznych)
częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów w wszystkich zmian docelowych	zmniejszenie o $\geq 50\%$ iloczynu najdłuższych wymiarów prostopadłych lub sumy iloczynu najdłuższych wymiarów w prostopadłych wszystkich zmian
stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> , SD)	odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD	odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD
progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów w zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian	zwiększenie o $\geq 25\%$ iloczynu najdłuższych wymiarów lub sumy iloczynu na jędrzych wymiarów w prostopadłych wszystkich zmian lub wystąpienie nowych zmian

* wybrane zmiany nowotworowe reprezentujące wszystkie zajęte narządy (≤ 5 w 1 narządzie i ≤ 10 ogółem) o największej średnicy i nadające się do dokładnych powtarzanych pomiarów.

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Według danych WHO, nowotwory narządów głowy i szyi stanowią około 7% wśród mężczyzn oraz 3% wśród kobiet wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe [Globocan]. Szacowany współczynnik zapadalności na nowotwory głowy i szyi (bez nowotworów jamy nosowej, ucha środkowego oraz zatok przynosowych) wyniósł w 2012 r. 11,1 na 100 tys. mieszkańców. [PTOK 2014] Większość zachorowań dotyczy pacjentów po 45. roku życia, choć rak nosowej części gardła ma drugi szczyt zachorowań pomiędzy 15. a 35. rokiem życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Dane dotyczące śmiertelności i zapadalności na nowotwory głowy i szyi w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców Polski przedstawiono w Tab. 4. (wg WHO). Zapadalność na nowotwory warg i jamy ustnej jest największa, ale zbliżona do zapadalności na nowotwory krtani (wyjątek stanowią kobiety). Podobną, choć odwrotną zależność można zaobserwować w przypadku współczynników śmiertelności.

Tab. 4. Zapadalność i śmiertelność na nowotwory głowy i szyi wg WHO.

Zapadalność			
Lokalizacja	Mężczyźni ASR[W]	Kobiety ASR[W]	Razem ASR[W]
Krtani (<i>larynx</i>)	8,4	0,9	4,3
Wargi, jama ustna (<i>lip, oral cavity</i>)	8,5	2,4	5,1
Nosowa część gardła (<i>nasopharynx</i>)	0,8	0,2	0,5
Ustna część gardła (<i>oropharynx</i>)	1,8	0,4	1,1
Pozostała część gardła (<i>other pharynx</i>)	4,6	0,7	2,5
Śmiertelność			
Lokalizacja	Mężczyźni ASR[W]	Kobiety ASR[W]	Razem ASR[W]
Krtani (<i>larynx</i>)	4,5	0,5	2,3
Wargi, jama ustna (<i>lip, oral cavity</i>)	3,6	0,8	2,1
Nosowa część gardła (<i>nasopharynx</i>)	0,4	0,1	0,2
Ustna część gardła (<i>oropharynx</i>)	1,0	0,2	0,6
Pozostała część gardła (<i>other pharynx</i>)	2,8	0,4	1,5

Nowotwory złośliwe głowy i szyi stanowiły w 2015 roku około 4,4% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. U mężczyzn odsetek ten wynosił 6,7%, a w populacji kobiet - 2,1%. Zgony z powodu nowotworów tego obszaru stanowiły 6,5% wszystkich zgonów nowotworowych u mężczyzn i 2,1% wszystkich zgonów nowotworowych u kobiet. W wartościach bezwzględnych, w 2015 roku w Polsce odnotowano 7 189 nowych zachorowań i prawie 4 564 zgonów z powodu nowotworów głowy i szyi - patrz Tab. 1 [KRN]. Według danych PTOK, około 90% nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych stanowią raki płaskonabłonkowe, które wywodzą się z nierogowaciejącego nabłonka wielowarstwowego płaskiego [PTOK 2013]. Najczęstszym nowotworem głowy i szyi jest rak krtani (2526 nowych przypadków w 2015 roku w Polsce, co stanowi około 35% nowotworów głowy i szyi) - patrz Tab. 1 [KRN]. Zarejestrowano także 2 258 nowych przypadków nowotworów w obrębie jamy ustnej (ok. 31% wszystkich nowotworów głowy i szyi, kody od C00 do C06) oraz 279 przypadków nowotworów części ustnej gardła (ang. *oropharynx*, 4% wszystkich nowotworów głowy i szyi) [KRN]. W oparciu o dane KRN (patrz Tab. 1) oraz dane PTOK (90% nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych stanowią raki płaskonabłonkowe) liczbę zachorowań na SCCHN można szacować na około 6 470.⁴

⁴ Zachorowania nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 14.08.2018, zmodyfikowane w oparciu o odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie szyi i głowy (90%) wg danych z Zaleceń PTOK dostępnych na stronie http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_01_Nowotwory%20nablonkowe%20glo%20i%20szy.pdf dostęp z dnia 14.08.2018

Tab. 5. Epidemiologia nowotworów głowy i szyi w Polsce - liczba nowych zachorowań i zgonów.

Kod ICD-10	Wskaźanie	Liczba nowych zachorowań		Liczba zgonów		Mężczyźni		Kobiety	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	udział % za chorowań względem wszystkich nowotworów	udział % zgonów względem wszystkich nowotworów	udział % za chorowań względem wszystkich nowotworów	udział % zgonów względem wszystkich nowotworów
C00	Nowotwory złośliwe wargi	306	106	120	52	0,4%	0,2%	0,1%	0,1%
C01	Nowotwór złośliwy nasady języka	174	60	167	46	0,2%	0,3%	0,1%	0,1%
C02	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	386	176	248	83	0,5%	0,4%	0,2%	0,2%
C03	Nowotwór złośliwy dziąsła	102	63	37	16	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%
C04	Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	373	121	274	76	0,5%	0,5%	0,1%	0,2%
C05	Nowotwór złośliwy podniebienia	119	54	60	24	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
C06	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	141	77	89	47	0,2%	0,2%	0,1%	0,1%
C07	Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	181	166	99	61	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%
C08	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	58	46	29	29	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%

Kod ICD-10	Wskaźnik	Liczba nowych zachorowań		Liczba zgonów		Mężczyźni		Kobiety	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	udział % za chorowań względem wszystkich nowotworów	udział % zgonów względem wszystkich nowotworów	udział % za chorowań względem wszystkich nowotworów	udział % zgonów względem wszystkich nowotworów
C09	Nowotwory złośliwe migdałka	437	165	244	62	0,5%	0,4%	0,2%	0,1%
C10	Nowotwór złośliwy części ustnej gardła (oropharynx)	225	54	172	50	0,3%	0,3%	0,1%	0,1%
C11	Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx)	129	72	77	40	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%
C12	Nowotwór złośliwy szyjki gruszkowatego	131	16	61	7	0,2%	0,1%	0,0%	0,0%
C13	Nowotwór złośliwy części krtańowej gardła (hypopharynx) w obrębie wagi, jamy ustnej i gardła	301	55	231	37	0,4%	0,4%	0,1%	0,1%
C14	Nowotwór złośliwy o innym i o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu	77	18	209	46	0,1%	0,4%	0,0%	0,1%
C30	Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego	59	61	28	28	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
C31	Nowotwór złośliwy zatok przynosowych	88	66	61	44	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%

Kod ICD-10	Wskaźnik	Liczba nowych zachorowań		Liczba zgonów		Mężczyźni		Kobiety	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	udział % za choro- wań względem wszystkich nowotworów	udział % zgonów względem wszystkich nowotworów	udział % za choro- wań względem wszystkich nowotworów	udział % zgonów względem wszystkich nowotworów
C32	Nowotwór rzeźliwy krtani	2171	355	1405	205	2,7%	2,5%	0,4%	0,5%
SUMA		5458	1731	3611	953	6,7%	6,5%	2,1%	2,1%

Koszty społeczne i ekonomiczne nowotworów głowy i szyi nie są dokładnie znane. Wg szacunków opartych na danych ZUS oraz KRN, koszty pośrednie absencji chorobowej, niepełnosprawności i przedwczesnych zgonów mogą wynosić około 872 600 000 PLN - patrz tabela poniżej. [Macioch 2014]

Tab. 6. Koszty pośrednie nowotworów głowy i szyi.

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Koszty (PLN)
Nowotwór złośliwy wargi	C00	13 042 000
Nowotwór złośliwy nasady języka	C01	28 584 000
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	C02	71 605 000
Nowotwór złośliwy dziąsła	C03	9 314 000
Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	C04	84 768 000
Nowotwór złośliwy podniebienia	C05	15 290 000
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	C06	23 965 000
Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	C07	18 829 000
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	C08	11 891 000
Nowotwór złośliwy części ustnej gardła	C10	38 403 000
Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego	C12	9 256 000
Nowotwór złośliwy części krtańowej gardła	C13	50 254 000
Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	C14	69 645 000
Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego	C30	8 707 000
Nowotwór złośliwy zatok przynosowych	C31	22 094 000
Nowotwór złośliwy krtań	C32	396 953 000

Według danych WHO, w 2012 roku nowotwory jamy ustnej i nosogardzieli były odpowiedzialne za utratę 72 95 DALY (ang. *disability adjusted life-years* - lata życia skorygowane niesprawnością). [WHO-DALY] Przypisując DALY koszt PKB *per capita*, obciążenie ekonomiczne dla nowotworów jamy ustnej i nosogardzieli, wynosi 3 257 120 347 PLN.

Szacuje się, że około 50% przypadków SCCHN rozpoznawanych jest w stadium lokalnego zaawansowania (III, IVA, IVB wg klasyfikacji TMN), a około 15% przypadków to pacjenci z przerzutami [Seiwert 2005]. Ze względu na brak opublikowanych danych epidemiologicznych liczebność populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami oszacowano w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [KRN], PTOK oraz opinie ekspertów klinicznych. W oparciu o te dane szacowana liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami wynosi około 745-1290 pacjentów (patrz Tab. 7).

Tab. 7. Liczebność populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

A	Liczba nowych przypadków w SCCHN (raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi) /rok	6470	bd (6470)*	6 000
B	Odsetek pacjentów z lokalizacją nowotworu w obrębie nosogardła*	3,0%	8,0%	3,0%
C	Stopień zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania			
C1	Stopień 0-1*	35%	30%	35%
C2	Stopień III-IVb	50%	50%	50%
C3	Stopień IVc	15%	20%	15%
D	Odsetek pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym (populacja C2), u których nastąpi nawrót lub progresja do choroby z przerzutami	50%	50%	50%
E	Liczba pacjentów z nawrotem choroby lub rakiem przerzutowym	2484	2678	2 304
F	Odsetek pacjentów z populacji „E” kwalifikowanych do leczenia systemowego	50%	70%	70%
G	Odsetek pacjentów z populacji "E" bez przeciwwskazań do chemioterapii opartej na platynie	60%	50%	80%
H	Liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia systemowego bez przeciwwskazań do chemioterapii opartej na platynie	745	937	1 290

* brak danych, przyjęto obliczenia oparte na danych KRN i PTOK; ** populacja nie kwalifikowana do leczenia cetuksymabem

Ze względu na brak opublikowanych danych epidemiologicznych liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz opinie ekspertów klinicznych. W oparciu o te dane, szacowana liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego wynosi około [REDAKTOWANE] (szczegóły szacunków przedstawiono w dokumencie analizy wpływu na budżet).



2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Przy opracowywaniu planu leczenia w każdym przypadku należy wziąć pod uwagę [PTOK 2013, Gliński 2006, Wierzbicka 2006]:

- czynniki zależne od guza:
 - o stopień zaawansowania klinicznego;

- o stopień zaawansowania histopatologicznego;
- o lokalizację;
- czynniki zależne od pacjenta:
 - o stan ogólny;
 - o choroby współistniejące.

Poniżej scharakteryzowano metody, stosowane w leczeniu raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

Chirurgia

Przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie. Niewielu pacjentów z niepowodzeniami miejscowo-regionalnymi, kwalifikuje się do ratującej chirurgii [PTOK 2013].

Radioterapia

Napromienianie, samodzielne bądź skojarzone z chemioterapią, można rozważyć u grupy chorych spełniających następujące warunki [Meder 2011]:

- ograniczona objętość tkanki wymagająca napromieniania;
- obszar wymagający napromieniowania zlokalizowany poza narządami krytycznymi;
- aspekt czasu: powtórna radioterapia nie powinna być rozważana w czasie krótszym niż 6-12 miesięcy od zakończenia uprzedniego napromieniania.

W części przypadków możliwe oraz celowe jest zastosowanie brachyterapii. Dawka całkowita podawana w trakcie powtórnego napromieniania powinna być zbliżona do stosowanej w ramach leczenia radykalnego [Meder 2011].

Chemioterapia

Chemioterapia znalazła swoje miejsce w leczeniu nawrotów lub rozsiewu nowotworowego [PTOK 2013, Meder 2011, Gliński 2006]. Jednak jako samodzielna metoda leczenia, chemioterapia jest nieskuteczna w terapii nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi z powodu ich niskiej chemiowrażliwości (wyjątek stanowi nisko zróżnicowany rak części nosowej gardła, w przypadku którego stwierdza się średnią wrażliwość [PTOK 2013]).

W monoterapii stosuje się [PTOK 2013]:

- cisplatynę;
- taksany (taksoidy);
- metotreksat;
- ifosfamid;
- bleomycynę;
- fluorouracyl.

Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków zwiększa skuteczność terapii. Najczęściej stosowanym schematem jest skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym (schemat PF). Schematy zawierające cisplatynę charakteryzują się dość wysoką toksycznością, z tego względu można je stosować jedynie u pacjentów w dobrym stanie, z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania lub u chorych na raka nosowej części gardła. W innych przypadkach zalecana jest monoterapia metotreksatem lub leczenie objawowe (w przypadku pacjentów ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności) [PTOK 2013].

Molekularna terapia celowana

Leczeniem ukierunkowane molekularnie kojarzone jest z tradycyjnymi metodami leczenia. Cetuksymab był pierwszym z leków celowanych zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. [PTOK 2013, Laimer 2006, Wojtukiewicz 2010].

Chemioterapia skojarzona, złożona ze schematu PF oraz cetuksymabu pozwala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączną chemioterapią u chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami [PTOK 2013].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami (wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.08.2018):

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku;
- *European Head & Neck Society - European Society for Medical Oncology - European Society for Radiotherapy & Oncology* (EHNS-ESMO-ESTRO) z 2010 roku;
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2018 roku;
- *British Association of Otorhinolaryngology - Head and Neck* (ENTUK) z 2016 roku;
- *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) z 2017 roku;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) z 2006 roku;
- *Cancer Care Ontario* (CCO) z 2009 i 2011 roku.

Dodatkowo na stronie brytyjskiej agencji: *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) odnaleziono informacje z zakresu wytycznych dotyczących leczenia nowotworów głowy i szyi. Raport NICE został opublikowany 31 sierpnia 2017 roku [NICE 2017]. Głównym badaniem, na podstawie którego przeprowadzono ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa cetuksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, było badanie EXTREME. Cetuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami w podgrupie chorych z pierwotnym ogniskiem nowotworu w jamie ustnej [REDACTED]

W trakcie przeglądu aktualnych wytycznych skupiających się na nowotworach głowy i szyi odnaleziono również wytyczne *American Cancer Society*. Powyższe wytyczne zawierały

rekomendacje z zakresu opieki nad pacjentami po zakończonej terapii raka głowy i szyi, w tym rekomendacje dotyczące monitorowania nawrotu choroby, wykonywania badań przesiewowych w kierunku wykrywania nowego nowotworu pierwotnego, oceny i zarządzania fizycznymi oraz psychospołecznymi długoterminowymi i późnymi skutkami raka głowy i szyi [ACS 2016]. Ze względu na brak rekomendacji odnośnie stosowanego leczenia w przypadku raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, powyższych wytycznych nie uwzględniono w tabeli poniżej.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 7 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2013 (aktualizacja 07.08.2014)</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczącymi leczenia rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych, jedynie nielicznych chorych można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem (podobnie wygląda sytuacja wśród chorych z niepowodzeniami miejscowo - regionalnymi). U większości jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia, przy czym celem terapii jest uzyskanie poprawy jakości życia, a wydłużenie czasu życia jest możliwe jedynie w części przypadków.</p> <p>W monoterapii stosuje się cisplatynę, taksany (taksoidy), metotreksat, ifosfamid, bleomycynę i fluorouracyl, natomiast zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność terapii.</p> <p>Schematem najczęściej stosowanym jest skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym (schemat PF), w którym wykorzystuje się synergistyczne działanie obu leków. Klasyczny schemat PF obejmuje cisplatynę w dawce 100 mg/m² w dniu 1. oraz fluorouracyl w dawce 500-1000 mg/m² dziennie w formie 72-96-godzinnej ciągłego wlewu. Schemat PF charakteryzuje się względnie wysoką toksycznością oraz koniecznością hospitalizacji podczas stosowania fluorouracylu w ciągłym wlewie, co było powodem opracowania wielu modyfikacji schematu przystosowanych do użycia w trybie ambulatoryjnym.</p> <p>Schematy zawierające cisplatynę związane są z dość wysoką toksycznością, dlatego można je stosować jedynie u pacjentów w dobrym stanie, z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania lub u chorych na raka nosowej części gardła. W innych przypadkach zalecana jest terapia metotreksatem lub, jeśli u chorego stwierdzono znaczne upośledzenie sprawności, leczenie objawowe.</p> <p>Chemioterapia skojarzana złożona ze schematu PF oraz cetuksymabu pozwala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączonej chemioterapią u chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi.</p>
<p>European Head & Neck Society - European Society for Medical Oncology - European Society for Radiotherapy & Oncology,</p>	<p>Wybór leczenia zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu. W przypadku zlokalizowanych lub regionalnych nawrotów choroby oraz przerzutów operacja lub ponowna radioterapia może być rozważona jedynie u wyselekcjonowanych pacjentów, u większości chorych chemioterapia paliatywna stanowi standardowe leczenie.</p> <p>Opcją terapeutyczną I linii dla pacjentów w dobrym stanie (ang. fit) jest terapia kombinowana, złożona z cetuksymabu, cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu [11, A].</p>

<p>EHNS-ESMO-ESTRO 2010</p>	<p>U pacjentów, u których polichemioterapia nie może być zastosowana, powinna zostać podana monochemioterapia. Metotreksat podawany raz na tydzień uznawany jest za akceptowalną formę leczenia [I, A]. Ze względu na brak badań porównujących metotreksat z taksanami (taksoidami) w monoterapii, ciężko określić skuteczność tych ostatnich w monoterapii w omawianym wskazaniu. Natomiast cetuksymab w monoterapii ma korzystny profil bezpieczeństwa przy skuteczności porównywalnej z metotreksatem.</p> <p>Klasa dowodów:</p> <p>I - dowody uzyskane z metaanalizy wielu, dobrze zaprojektowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Randomizowane badania z niskim ryzykiem błędów;</p> <p>II - dowody uzyskane z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego.</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A - dowody na poziomie I lub spójne wnioski z wielu badań typu II, III lub IV.</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2018</p>	<p>Wytyczne National Comprehensive Cancer Network z 2018 roku dotyczące terapii systemowej w nowotworach płaskonabłonkowych głowy i szyi rekomendują następujące postępowanie w przypadku bardzo zaawansowanej uporczywej choroby lub choroby z nawrotami (ang. <i>recurrent and persistent disease</i>).</p> <p>leczenie loko-regionalnych nawrotów u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni radioterapią:</p> <p>operacja lub chemioterapia/radioterapia, u pacjentów, u których jest możliwość resekcji (siła zalecenia: 2A);</p> <p>u pacjentów z nie resekcyjnym nowotworem standardowa terapia w zależności od stopnia sprawności pacjenta: PS 0-1: jednoczesna terapia systemowa/radioterapia lub chemioterapia indukcyjna a następnie radioterapia bądź chemioterapia/radioterapia; PS 2: ostateczna radioterapia ± jednoczesna chemioterapia; PS 3: paliatywna radioterapia lub monochemioterapia lub na lepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>, siła zalecenia: 2A);</p> <p>leczenie loko-regionalnych nawrotów u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni radioterapią:</p> <p>operacja lub chemioterapia/radioterapia, u pacjentów, u których jest możliwość resekcji (siła zalecenia: 2A);</p> <p>u pacjentów z nie resekcyjnym nowotworem powtórna radioterapia ± chemioterapia lub chemioterapia, taka jak przy przerzutach odległych (siła zalecenia: 2A);</p> <p>leczenie odległych przerzutów:</p> <p>terapia w zależności od stopnia sprawności pacjenta: PS 0-1: związki platyny + 5-fluorouracyl + cetuksymab (siła zalecenia 1) bądź chemioterapia złożona bądź monochemioterapia bądź leczenie operacyjne lub radioterapia u pacjentów z niewielką liczbą przerzutów; PS 2: monochemioterapia lub na lepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>, siła zalecenia: 2A); PS 3: na lepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>, siła zalecenia: 2A).</p> <p>Kategorie dowodów:</p> <p>kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN.</p>

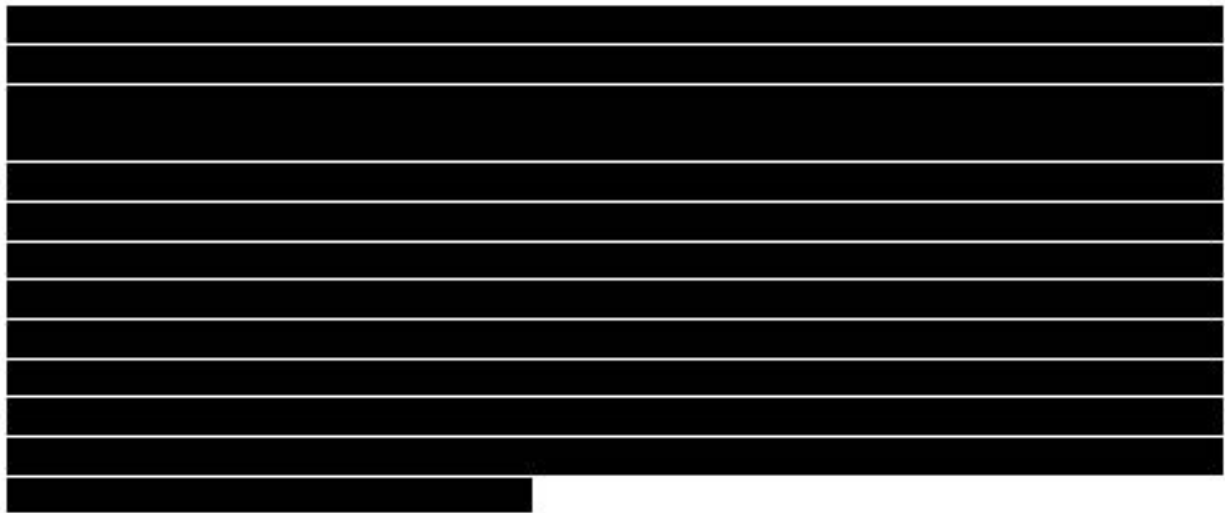
<p>British Association of Otorhinolaryngology - Head and Neck, ENTUK z 2016 roku</p>	<p>W celu wykrycia nawrotu choroby u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy wykonać skanowanie seryjne z wykorzystaniem CT lub MRI (R).</p> <p>Pacjenci z nawrotem choroby, kwalifikujący się do aktywnego leczenia powinni zostać poddani ocenie przez skanowanie PET-CT (R).</p> <p>Pacjenci z nawrotem choroby, powinni zostać ocenieni przez doświadczony, wielodyscyplinarny zespół w zakresie dostępnych opcji ponownego zarządzania chorobą, w tym: chirurgii ratującej, ponownego napromieniania, chemioterapii i opieki paliatywnej (R):</p> <p>chirurgia ratująca jest najskuteczniejszą formą leczenia nawrotów raka głowy i szyi, zwłaszcza w przypadku pacjentów HPV pozytywnych, jednak związana jest także z wyższą częstością powikłań;</p> <p>leczenie pacjentów z nawrotem raka krtani powinno obejmować wkład ze strony lekarzy mających doświadczenie w chirurgii jamy ustnej oraz częściowej laryngektomii nawrotu (G);</p> <p>pacjenci z nawrotem raka jamy ustnej i gardła powinni zostać ocenieni pod kątem zakażenia wirusem HPV (R);</p> <p>u pacjentów z nawrotem raka jamy ustnej i gardła należy rozważyć ratujące leczenie chirurgiczne (G);</p> <p>u starannie wybranych pacjentów operacja transoralna wydaje się być skuteczną alternatywą dla operacji otwartej w przypadku zarządzania nawrotem raka jamy ustnej i gardła (R);</p> <p>terapia złożona z platyny, cetuksymabu i 5-fluorouracylu zapewnia najlepsze rezultaty w przypadku pacjentów z nawrotem choroby, którzy mają dobry stan sprawności oraz kwalifikują się do jej otrzymania.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których nie można zastosować powyższego schematu leczenia, można rozważyć kombinację platyny z cetuksymabem lub platyny z 5-fluorouracyłem (R).</p> <p>ponowna radioterapia skojarzona z chemioterapią może poprawić kontrolę loko-regionalną, ale wiąże się z podwyższonym ryzykiem toksyczności (R).</p> <p>Klasa dowodów:</p> <p>R - rekomendacje oparte na dowodach;</p> <p>G - rekomendacje oparte na doświadczeniu klinicznym.</p> <p>W pierwszej kolejności wielodyscyplinarny zespół powinien ocenić możliwość zastosowania chirurgii ratującej lub ponownego napromieniania z lub bez chemioterapii/cetuksymabu.</p> <p>W przypadku odrzucenia powyżej wymienionych opcji, leczeniem z wyboru pacjentów z przerzutami jest chemioterapia paliatywna:</p> <p>w przypadku pacjentów ze stopniem sprawności PS 0-1 w pierwszej kolejności należy zastosować terapię złożoną z platyny, fluorouracylu i cetuksymabu;</p> <p>w przypadku, gdy pacjent nie może być leczony związkami platyny (choroby współistniejące) lub w przypadku pacjentów ze stopniem sprawności > 1 leczeniem z wyboru jest najlepsze leczenie objawów.</p> <p>W przypadku powyżej opisanych pacjentów należy rozważyć następujące leczenie: paklitaxel + co tydzień cetuksymab;</p> <p>w przypadku pacjentów ze stopniem sprawności > 2, leczeniem z wyboru jest wspomagające leczenie objawów.</p>
<p>Spanish Society of Medical Oncology, SEOM 2017</p>	<p>W pierwszej kolejności wielodyscyplinarny zespół powinien ocenić możliwość zastosowania chirurgii ratującej lub ponownego napromieniania z lub bez chemioterapii/cetuksymabu.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu</p> <p>1. Pacjenci niestosujący uprzednio chemioterapii</p>

	<p>(a) U pacjenta ze stanem sprawności 0/1 pierwszym wyborem jest połączenie cisplatyny, 5-fluorouracylu i cetuksymabu (protokół EXTREME). Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do przyjęcia cisplatyny, możliwe jest zastosowanie karboplatyny. Cetuksymab powinien być stosowany do momentu progresji lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>(b) Jeśli pacjent nie może być leczony platyną (choroba współistniejąca, wcześniejsze leczenie itp.) lub pacjenci z PS 2, leczeniem z wyboru jest najlepsze leczenie objawowe. U tych pacjentów należy rozważyć połączenie ERBITAX (paklitaksel z cetuksymbem).</p> <p>(c) Leczeniem z wyboru u pacjentów z PS 3/4 jest najlepsze leczenie objawowe.</p> <p>2. Pacjenci, którzy otrzymywali chemioterapię z powodu choroby loko regionalnej</p> <p>(a) Pacjenci z postępującą chorobą ponad 6 miesięcy po leczeniu loko regionalnym mogą być leczeni jak pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią.</p> <p>(b) Pacjenci z postępującą chorobą w ciągu 6 miesięcy po ostatniej dawce cisplatyny nie powinni otrzymywać cisplatyny ani karboplatyny. Należy rozważyć połączenie skojarzone lub terapię drugiego rzutu.</p> <p>Leczenie drugiego rzutu</p> <p>Immunoterapia niwolumabem (poziom wiarygodności I, A) lub pembrolizumab (poziom II, B) stała się standardem opieki. W przypadku guzów typu PD-L1 korzyści wydaje ją się na jwiększe.</p> <p>Jeśli nie można zastosować immunoterapii, należy rozważyć zastosowanie takich czynników, jak taksany, metotreksat, cetuksymab lub gemcytabina. W przypadku złego PS należy rozważyć tylko leczenie podtrzymujące.</p> <p>Wszystkim pacjentom należy zaproponować udział w badaniach klinicznych, jeśli są one dostępne.</p> <p>Moc zalecenia</p> <p>A - Dobry dowód na poparcie zalecenia użycia B - Umiarkowane dowody na poparcie zalecenia użycia C - Niskie dowody na poparcie zalecenia D - Umiarkowane dowody na poparcie zalecenia przeciwko zastosowaniu E - Dobry dowód na poparcie zalecenia przeciwko zastosowaniu</p> <p>Jakość dowodów</p> <p>I - Dowody z ≥ 1 odpowiednio dobranej, kontrolowanej próby II - Dowody z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub <i>case controlled</i> (najlepiej z > 1 ośrodka); z wielu okresów; lub z dramatycznych wyników z niekontrolowanych eksperymentów III - Dowody z opinii uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, studiach opisowych lub sprawozdaniach komisji ekspertów</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 2006</p>	<p>Na stronie internetowej SIGN zaznaczono, że powyższe wytyczne zostały opublikowane > 7 lat temu i mogą odbiegać od aktualnej polityki.</p> <p>Postępowanie w przypadku loko-regionalnych nawrotów:</p> <p>chirurgię ratującą należy rozważyć u każdego pacjenta z resekcyjnym loko-regionalnym nawrotem raka jamy ustnej, gardła, krtani lub raka gardła dolnego (pacjenci po uprzedniej radioterapii lub zabiegu chirurgicznym, stopień D);</p> <p>wybrani pacjenci z nie resekcyjnym, lokalnym nawrotem (uprzednio leczeni radioterapią), mogą zostać poddani ponownej radioterapii (stopień D);</p>

	<p>pacjenci z nie-wielkim nawrotem w uprzednio napromieniowanym obszarze mogą zostać poddani śródmiąższowej brachyterapii w ośrodkach dysponujących odpowiednimi urządzeniami i ekspertyzami (stopień D);</p> <p>u pacjentów w odpowiednim stanie ogólnym, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii paliatywnej, która może przyczynić się do zmniejszenia objętości guza (stopień A);</p> <p>u pacjentów z nowotworem głowy i szyi należy rozważyć monoterapię metotreksatem, cisplatyna lub terapię złożoną cisplatyna +5FU (stopień A);</p> <p>należy minimalizować nadmierną toksyczność, która występuje w przypadku terapii skojarzonej (stopień A).</p> <p>Klasa dowodów:</p> <p>Stopień A - przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny badań z randomizacją lub RCT oznaczone jako 1++ (wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań randomizowanych lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego) - bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych jako 1+, (dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań randomizowanych lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego) - bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej;</p> <p>Stopień D - dowody poziomu 3. lub 4. lub ekstrapolacja dowodów z badań ocenionych jako 2+ (dobrze przeprowadzone badania kontrolne lub kohortowe).</p>
<p>Cancer Care Ontario, CCO 2009 i 2011</p>	<p>Decyzja dotycząca terapii pacjentów z nawrotami loko-regionalnymi, u których stwierdzono szanse wyleczenia powinna zostać podjęta przez multidyscyplinarny zespół, po konsultacji z którym, którego należy poinformować o potencjalnych rezultatach leczenia operacyjnego bądź radioterapii (ang. <i>salvage therapy</i>). Na terapię ukierunkowaną na wyleczenie można wysyłać pacjentów, u których zmiany loko-regionalne mają charakter operacyjny (leczenie chirurgiczne) bądź pacjentów nieoperacyjnych lub u których zabieg doprowadziłby do nieakceptowalnego spadku funkcjonalności albo estetyki. Należy jednak także rozważyć skierowanie na terapię paliatywną.</p> <p>Pacjentom kwalifikującym się do terapii paliatywnej można rozważyć podanie metotreksatu, cisplatyny lub schematów złożonych z cisplatyny i fluoruracylu bądź cisplatyny i paklitakselu, w celu zmniejszenia objawów poprzez zmniejszenie rozmiarów nowotworu. U pacjentów z lokalnie zaawansowanym, nieuleczalnym rakiem można rozważyć także radioterapię lub zabieg chirurgiczny (w celu opóźnienia konkretnych objawów).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi Cancer Care Ontario z 2011 r. cetuksymab w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie jest skuteczniejszy od samodzielnej chemioterapii u pacjentów z nawrotami lub przerzutami i prowadzi do zwiększenia czasów PFS, OS oraz współczynnika odpowiedzi.</p>

Zidentyfikowano siedem dokumentów stanowiących wytyczne leczenia raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami (2006-2018). Aktualne wytyczne zalecają w leczeniu choroby nawracającej i (lub) z przerzutami następujące działania:

- w przypadku przerzutów regionalnych lub miejscowych można rozważyć ponowną radioterapię lub operację u wybranych pacjentów, jednak u większości chorych podstawę leczenia stanowi chemioterapia paliatywna;



Oszacowanie liczebności przedstawiono w rozdziale dotyczącym epidemiologii (2.5).

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu cetuksymabu w leczeniu raka głowy i szyi do obrotu została wydana 24.11.2008.

Cetuksymab w leczeniu raka głowy i szyi został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w listopadzie 2011 (pierwsze dopuszczenie do obrotu niezależnie od wskazania: 2004).

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cetuksymabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Erbitux]. W tabeli poniżej podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erbitux® - roztwór do infuzji, 5 mg/ml - 1 fiol. po 100 ml - EAN: 590 9990 0359 46 Erbitux® - roztwór do infuzji, 5 mg/ml - 1 fiol. po 20 ml - EAN: 590 9990 0359 22
Kod ATC	L01XC 06
Substancja czynna	Cetuksymab
Wnioskowane wskazanie	Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi: <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie;• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Dawkowanie	Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m ² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m ² pc. U pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i (lub) z przerzutami, cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie jako leczenie podtrzymujące aż do progresji choroby. Nie wolno podawać chemioterapii wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.
Droga podania	Erbitux 5 mg/ml jest podawany dożylnie przez zestaw dostępu dożylnego za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej.

	<p>Dawkę początkową należy podawać powoli - nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 5 mg na minutę. Zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut i nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 10 mg na minutę.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p>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 efektywne komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. <i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i>, ADCC).</p> <p>Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.</p> <p>Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. <i>rat sarcoma</i>) jest centralnym czynnikiem przekazyującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.</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 Erbitux

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 10. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab.10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 24.11.2008 - data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w analizowanym wskazaniu.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego (zmiana wskazania: 18.12.2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie (modyfikacja wskazania: 23.06.2011); • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX (modyfikacja wskazania: 23.06.2011, 13.01.2012); • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu (rozszerzenie wskazania: 17.07.2008). <p>Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (rozszerzenie wskazania: 29.03.2006); • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami (rozszerzenie wskazania: 24.11.2008).
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:

- w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie;
- **w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.**

Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie;
- w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX;
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Przed pierwszym wlewie dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.

We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc.

Rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi

U pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i (lub) z przerzutami, cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie jako leczenie podtrzymujące aż do progresji choroby. Nie wolno podawać chemioterapii wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami hematologicznymi. U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jednakże dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Stosowanie cetuksymabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w dopuszczonych wskazaniach.

Sposób podawania

Erbitux 5 mg/ml jest podawany dożylnie przez zestaw dostępu dożylnego za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej.

Dawkę początkową należy podawać powoli - nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 5 mg na minutę. Zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut i nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 10 mg na minutę.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa terapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC 06).

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.

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).

Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.

Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. *rat sarcoma*) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.

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.

3.1.5 Przeciwwskazania

Erbix® jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie.

Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC) z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS w mCRC jest nieznan.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.

3.1.6 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące dawek pojedynczych większych niż 400 mg/m² pc. lub podawania cotygodniowego dawek większych niż 250 mg/m² pc. jest ograniczone.

3.1.7 Działania niepożądane

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.

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10000$);
- Częstość występowania nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W tabeli zamieszczonej poniżej scharakteryzowano działania niepożądane występujące w trakcie stosowania cetuksymabu.

Tab. 11. Działania niepożądane występujące podczas stosowania cetuksymabu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	hipomagnezemia
Często:	odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalce mia; jadło wstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	ból głowy
Częstość występowania nieznana:	jąłowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka	
Często:	zapalenie spojówek
Niezbyt często:	zapalenie powiek, zapalenie rogówki
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	
Niezbyt często:	zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	reakcje skórne
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczna rozprzyna naskórka
Częstość występowania nieznana:	nadkażenia zmian skórnych
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 zgonem; zmęczenie

3.1.8 Kompetencje personelu

Erbix® musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r., cetuksymab (Erbix®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Poniżej wymieniono wskazania, w ramach których cetuksymab (Erbix®) jest refundowany w Polsce [Obwieszczenie MZ]:

- zaawansowany rak jelita grubego (ICD-10: C18-C20) - refundacja w ramach programu lekowego B.4 [Program lekowy B.4];
- rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10: C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9) - refundacja w ramach programu lekowego B.52 [Program lekowy B.52].

Tab.12. Sposób i poziom finansowania cetuksymabu.

Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	I rządowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Erbix, roztwór do iniekcji, 5 mg/ml	1 fioL po 20 ml	5909990085922	833,2	895,86	895,86	bezpłatny
Erbix, roztwór do iniekcji, 5 mg/ml	1 fioL po 100 ml	5909990085946	4266	4479,3	4479,3	bezpłatny

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla cetuksymabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania cetuksymabu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [REDAKTOWANE] w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami w ramach programu lekowego, [REDAKTOWANE]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku, produkt leczniczy Erbitux® znajduje się w grupie limitowej 1057.0 z poziomem odpłatności 100%. Dla nowego wskazania proponuje się takie same warunki (zgodnie z ustawą) i tę samą grupę limitową.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 13. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 13. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	895,86 zł za opakowanie 20 ml 4479,30 zł za opakowanie 100 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1057.0, Cetuximab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK [redacted] [redacted]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla cetuksymabu

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna].

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1057.0, Cetuximab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko cetuksymab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych cetuksymabu o leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, przy utrzymaniu wyceny cetuksymabu na dotychczasowym poziomie tj. wysokość limitu finansowania dla opakowania 20 ml to 895,86 zł, zaś dla opakowania 100 ml to 4479,30 zł. Cetuksymab jest wydawany pacjentom bezpłatnie (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wczesniejsze oceny przez AOTMiT

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie stanowiska, jakie Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała w sprawie stosowania cetuksymabu we wskazaniu: płaskonabłonkowy rak głowy i szyi. Wszystkie zidentyfikowane opinie dotyczyły cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z radioterapią w chorobie miejscowo zaawansowanej. AOTMiT nie opiniowała dotąd połączenia cetuksymabu z chemioterapią we wnioskowanym wskazaniu. Data ostatniej aktualizacji wyszukiwania: 20.08.2018.

Tab. 14. Wczesniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi.

Świadczenie	Dokumenty Hr i data wydania	Uchwała/Sta nowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie	Sta nowisko Rady Przejrzystości nr 99/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Sta nowisko Rady Przejrzystości nr 100/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Erbitux (cetuksymab), w ramach trzeciej grupy limitowej, we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie - wydawanie go bezpłatnie, w ramach programu lekowego. Rada uważa, że w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu powinny być uwzględnione: eGFR poniżej 50ml/min, niedosłuch umiarkowany (40-70 dB) i udowodnienie obecności polineuropatii w oparciu o badanie elektromiograficzne (EMG) lub elektro-neurografia (ENG).	Prezes Agencji, przywołując się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Erbitux (cetuksymab), we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie i wydawanie go bezpłatnie, w ramach zgodnego programu lekowego.
Za kwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z promieniami” jako świadczenia gwarantowanego	Sta nowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne za kwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z promieniami” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia modyfikacji w zakresie przedwskazań do stosowania cisplatyry.	Prezes Agencji rekomenduje za kwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z promieniami”, jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia w programie zdrowotnym modyfikacji w zakresie przedwskazań do stosowania cisplatyry.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Sta nowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystość	Rekomendacja Prezesa Agencji
Finansowanie cetuksymabu (Erbixim®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo na kół ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatynie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 66/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych cetuksymabu (Erbixim®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo na kół ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego, u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatynie, w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Brak
Finansowanie ze środków publicznych leczenia na kół płasko-błonkowych głowy szyi preparatem cetuksymab (Erbixim®) w skojarzeniu z radioterapią	Uchwała nr 05/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM z 6 września 2007 r.	Porozpatrzeniu wniosku i realizacji wykonanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leczenia na kół płasko-błonkowych głowy i szyi cetuksymabem (Erbiximem) w połączeniu z radioterapią.	Brak

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla cetuksymabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 20.08.2018):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmimg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nhr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada - <https://www.cadth.ca/>

Nie odnaleziono rekomendacji oceniających stosowanie leku cetuksymab w subpopulacji sprecyzowanej dokładnie tak jak w proponowanym programie lekowym, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Odnaleziono natomiast 5 rekomendacji dotyczących stosowania cetuksymabu we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami: 3 pozytywne, 1 negatywną oraz jeden brak rekomendacji wynikający z braku złożenia wniosku przez firmę.

Australijska agencja PBAC oceniała stosowanie cetuksymabu

Natomiast agencja SMC nie była w stanie rekomendować stosowania leku cetuksymab, ze względu na brak złożenia wniosku do SMC przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu cetuksymabu.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla cetuksymabu.

Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc, rok	Komentarz
Wielka Brytania	National Institute of Clinical Excellence [NICE 2018]	Pozytywna	Sierpień, 2017	Agencja NICE wydała pozytywną opinię dotyczącą stosowania cetuksymabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> nowotwór zaczął się w jamie ustnej; jeśli firma dostarczy lek zgodnie z umową o dostępie handlowym do NHS England. Komisja stwierdziła, że cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią może być rekomendowany jako terapia efektywna kosztowo z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii (NHS) w obrębie analizowanej podgrupy pacjentów.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [PBAC 2016]	Negatywna	Marzec, 2016	Australijska agencja PBAC wydała negatywną opinię w kwestii stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w grupie pacjentów z nawracającym i (lub) przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej . Niniejszą opinię PBAC wydała na podstawie niepewnej wielkości korzyści klinicznych w ocenianej subpopulacji oraz w związku z wysokim wskaźnikiem kosztów-efektywności przy uwzględnieniu ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę.
Francja	Haute Autorité de Santé [HAS 2010]	Pozytywna	Luty, 2010	Rada Przejrzystości i HAS wydała pozytywną opinię w sprawie umieszczenia na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego cetuksymabu w rozszerzonym wskazaniu: Erbitux® w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

				Agencja HAS agencja określiła wartość terapeutyczną wynikającą ze stosowania cetuksymabu jako ważną/wysoką.
Holandia	Zorginstituut Nederland [ZN 2009]	Pozytywna	Październik, 2009	Holenderski College voor zorgverzekeringen (CVZ) wydał pozytywną opinię dotyczącą stosowania cetuksymabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Agencja uznała wartość terapeutyczną leku w analizowanej populacji (ECOP PS: 0-1, skala Karmofsky'ego >80%) oraz wskazała na efektywność kosztową leczenia.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium [SMC 2009]	Brak rekomendacji z powodu braku wniosku	Luty, 2009	Agencja SMC wydała opinię o braku rekomendacji stosowania cetuksymabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami z powodu braku złożenia wniosku do SMC przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu cetuksymabu.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Niniejsza analiza dotyczy zastosowania cetuksymabu podawanego wraz ze związkami platyny oraz fluorouracyłem w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [REDAKTOWANE] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDAKTOWANE]

Aktualne wytyczne stwierdzają, że w leczeniu choroby nawracającej i (lub) z przerzutami u większości chorych celem leczenia podstawę leczenia stanowi chemioterapia paliatywna, ponieważ brak jest dostępu do innego standardu postępowania. Obecnie refundowane leczenie nie ma wpływu na przeżycie, a jedynie na jakość życia. Postępowanie u pacjentów w dobrym stanie powinno się składać z cisplatyny bądź karboplatyny i 5-fluorouracylu oraz cetuksymabu (określana w zagranicznych wytycznych jako terapia I linii). Polskie wytyczne mówią o badaniach, w których stwierdzono wydłużenie czasu całkowitego przeżycia przy dołączeniu cetuksymabu w porównaniu z wyłączną chemioterapią złożoną ze związków platyny i fluorouracylu, natomiast schemat zawierający związki platyny + fluorouracyl określają jako „najczęściej stosowany”. U pacjentów, u których terapia złożona nie może być zastosowana, zalecana jest monoterapia, zaś u pacjentów w gorszym stanie zalecane jest najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*). Oprócz preparatów

wymienionych jako I liniowa terapia stosuje się także inne schematy i preparaty, a u wybranych pacjentów można rozważyć także ponowną radioterapię lub operację.

Większość zidentyfikowanych wytycznych zaleca cetuksymab w połączeniu ze związkami platyny i 5-fluorouracyłem w I linii (lub jako rekomendację opartą na dowodach) leczenia chorych w dobrym stanie, szczególnie gdy obecne są przerzuty odległe. Wskazuje to na zmniejszenie możliwości terapeutycznych pacjentów spełniających kryteria do włączenia leczenia w Polsce.

Podsumowując, zgodnie ze stwierdzeniami odnalezionymi w zidentyfikowanych wytycznych klinicznych oraz zapisami i zaproponowanego programu lekowego przyjęto, że komparatorem (a jednocześnie częścią terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy) powinien być schemat złożony ze związków platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) oraz fluorouracylu. Zarówno związki platyny (cisplatyna [załącznik C.11] bądź karboplatyna [załącznik C.6]), jak i fluorouracyl (załącznik C.26) są obecnie refundowane w Polsce w ramach chemioterapii (katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu nowotworów głowy i szyi [Obwieszczenie MZ].

Inne interwencje wymieniane w wytycznych, takie jak zabiegi chirurgiczne, radioterapia lub inne preparaty stosowane są rzadziej, u pacjentów wyselekcjonowanych bądź takich, którzy nie mogą przyjmować leczenia złożonego, związków platyny. Z tego względu nie powinny być traktowane jako potencjalne komparatory dla wnioskowanej terapii.

Inne preparaty (zalutumumab, panitumumab, gefitinib, afatynib) będące przedmiotem badań w zakresie leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [redakcja] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami nie mogą stanowić komparatorów, gdyż nie są w Polsce zarejestrowane ani nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Również niwolumab (Opdivo) nie stanowi potencjalnego komparatora dla wnioskowanego leku ze względu na fakt, że jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (czyli jest to druga linia leczenia).

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Schemat chemioterapii obejmujący związki platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz fluorouracyl.	Leki zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, a także refundowane obecnie w Polsce.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny*

badan pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ] ustalono, że w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia standardowego/wspomagającego i stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi [REDAKTOR] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDAKTOR]

W ramach leczenia standardowego/wspomagającego refundowane są:

- związki platyny:
 - o cisplatyna;
 - o karboplatyna;
- fluorouracyl.

Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych

Wszystkie trzy substancje wchodzące w skład leczenia opcjonalnego są objęte refundacją w ramach katalogu C (chemioterapia). W Tab. 17. zestawiono sposób i poziom finansowania poszczególnych substancji. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 17. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnej ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją wg ICZ 10	Poziom odporności	Wysokość dopłaty świadczeń obywateli
Ospidnum												
Ospidnum	Ospidnum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. po 10 ml	9909990722600	2016-01-01	3 lata	1008.0, Ospidnum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpeany	0
Ospidnum	Ospidnum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. po 100 ml	9909990722648	2016-01-01	3 lata	1008.0, Ospidnum	64,80	68,04	68,04	C.11.	bezpeany	0
Ospidnum	Ospidnum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. po 50 ml	9909990722631	2016-01-01	3 lata	1008.0, Ospidnum	32,40	34,02	34,02	C.11.	bezpeany	0
Ospidnum	Ospidnum Bawie, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. a 100 ml	9909990958535	2018-03-01	3 lata	1008.0, Ospidnum	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpeany	0
Ospidnum	Ospidnum Bawie, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. po 10 ml	9909990958481	2016-11-01	3 lata	1008.0, Ospidnum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpeany	0
Ospidnum	Ospidnum Bawie, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. po 50 ml	9909990958504	2016-11-01	3 lata	1008.0, Ospidnum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpeany	0
Ospidnum	Ospidnum Acco-9, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. a 10 ml	9909990333746	2018-03-01	3 lata	1008.0, Ospidnum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpeany	0

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiedzialności kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg KOD 10	Poziom odporności	Wysokość dopłaty świadczeń obywateli
Ospidium	Ospidium Acco-9, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. a 100 ml	9909990337472	2018-03-01	3 lata	1008.0, Ospidium	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpełny	0
Ospidium	Ospidium Acco-9, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. a 90 ml	9909990337669	2018-03-01	3 lata	1008.0, Ospidium	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpełny	0
Ospidium	Ospidium Acco-9, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 flak. po 25 ml	990999033752	2016-07-01	3 lata	1008.0, Ospidium	17,28	18,14	18,14	C.11.	bezpełny	0
4a bezpełna												
Carboparatum	Carbomesac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 flak. po 100 ml	9909990316194	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboparatum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpełny	0
Carboparatum	Carbomesac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 flak. po 15 ml	9909990316163	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboparatum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpełny	0
Carboparatum	Carbomesac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 flak. po 45 ml	9909990316170	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboparatum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpełny	0
Carboparatum	Carbomesac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 flak. po 5 ml	9909990316196	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboparatum	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpełny	0

Substancja czynna	Nazwa posacł dawka i leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiedzialny kodow1 EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiazywania ania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICZ 10	Poziom odporności	Wysokość dopłaty świadczeniodawcy
Carbapenem	Carbomesac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg /ml	1 flak. po 60 ml	990999036137	2013-05-01	3 lata	1005.0, Carbapenem	173,88	142,57	142,57	C.6.	bezpeany	0
Carbapenem	Carbopacth - Bewise, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg /ml	1 flak. 5 ml	9909990460015	2017-09-01	5 lat	1005.0, Carbapenem	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpeany	0
Carbapenem	Carbopacth - Bewise, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg /ml	1 flak. po 100 ml	9909990662760	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carbapenem	270,00	283,90	283,90	C.6.	bezpeany	0
Carbapenem	Carbopacth - Bewise, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg /ml	1 flak. po 15 ml	9909990460022	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carbapenem	46,44	48,76	48,76	C.6.	bezpeany	0
Carbapenem	Carbopacth - Bewise, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg /ml	1 flak. po 45 ml	9909990460039	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carbapenem	140,40	147,42	147,42	C.6.	bezpeany	0
Carbapenem	Carbopacth - Bewise, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg /ml	1 flak. po 60 ml	9909990662753	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carbapenem	187,92	197,32	197,32	C.6.	bezpeany	0
Carbapenem	Carbopacth Acco-9, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg /ml	1 flak. a 15 ml	9909990776733	2013-03-01	3 lata	1005.0, Carbapenem	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpeany	0

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICZ 10	Poziom odporności	Wysokość dopłaty świadczeń obywateli
Carboparinum	Carboparum Acco-n, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 flak. a 45 ml	9909990776740	2016-03-01	3 lata	1005.0, Carboparinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboparinum	Carboparum Acco-n, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 flak. po 5 ml	9909990776726	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboparinum	12,96	13,61	13,61	C.6.	bezpłatny	0
Carboparinum	Carboparum Acco-n, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 flak. po 60 ml	9909990851098	2016-07-01	3 lata	1005.0, Carboparinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboparinum	Carboparum Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 flak. po 15 ml	9909990477425	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboparinum	44,91	44,01	44,01	C.6.	bezpłatny	0
Carboparinum	Carboparum Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 flak. po 45 ml	9909990477432	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboparinum	102,29	107,40	107,40	C.6.	bezpłatny	0
Carboparinum	Carboparum Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 flak. po 5 ml	9909990477418	2016-07-01	3 lata	1005.0, Carboparinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0
Fluorezydyl												
Fluorezydylum	5 Fluorezacyl - Beye, roztwór do wstrzykiwań (infuzji), 1000 mg	1 flak. po 20 ml	9909990460633	2016-07-01	3 lata	1018.0, Fluorezacylum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0
Fluorezydylum	5 Fluorezacyl - Beye, roztwór do wstrzykiwań (infuzji), 90 mg/ml	1 flak. po 100 ml	9909990336298	2016-01-01	3 lata	1018.0, Fluorezacylum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiedzialności kodow1 EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg KD 10	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeń obywateli
Fluorouracylum	Fluorouracyl 1000 mg/100 ml, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/10 ml	1 flak. po 20 ml	90999047913	2016-01-01	3 lata	10180, Fluorouracylum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpeany	0
Fluorouracylum	Fluorouracyl 900 mg/100 ml, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/10 ml	1 flak. po 10 ml	90999047914	2016-01-01	3 lata	10180, Fluorouracylum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpeany	0
Fluorouracylum	Fluorouracyl 9000 mg/100 ml, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/10 ml	1 flak. po 100 ml	90999047919	2016-01-01	3 lata	10180, Fluorouracylum	72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpeany	0
Fluorouracylum	Fluorouracyl Acco-4, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 90 mg/10 ml	1 flak. a 10 ml	909990774794	2018-03-01	3 lata	10180, Fluorouracylum	6,05	6,35	6,35	C.26.	bezpeany	0
Fluorouracylum	Fluorouracyl Acco-4, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 90 mg/10 ml	1 flak. a 100 ml	909990774807	2018-03-01	3 lata	10180, Fluorouracylum	60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpeany	0
Fluorouracylum	Fluorouracyl Acco-4, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 90 mg/10 ml	1 flak. a 20 ml	909990774791	2018-03-01	3 lata	10180, Fluorouracylum	12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpeany	0
Fluorouracylum	Fluorouracyl Acco-4, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 90 mg/10 ml	1 flak. a 5 ml	909990774777	2018-03-01	3 lata	10180, Fluorouracylum	3,02	3,17	3,17	C.26.	bezpeany	0
Fluorouracylum	Fluorouracyl Acco-4, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 90 mg/10 ml	1 flak. po 50 ml	90999090961	2016-07-01	3 lata	10180, Fluorouracylum	29,16	30,62	30,62	C.26.	bezpeany	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Związki platyny

W Polsce refundowane są dwa związki platyny w leczeniu pacjentów z nowotworami głowy i szyi: cisplatyna i karboplatyna.

4.3.1.1 Cisplatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 18 podsumowano charakterystyk cisplatyny, będącej jednym z komparatorów w analizie [ChPL Cisplatin Teva].

Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. po 10 ml - EAN: 5909990722600 Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. po 100 ml - EAN: 5909990722648 Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. po 50 ml - EAN: 5909990722631 Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. a 100 ml - EAN: 5909990958535 Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g/ml - 1 fiol. po 10 ml - EAN: 5909990958481 Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. po 50 ml - EAN: 5909990958504 Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. a 10 ml - EAN: 5909990838745 Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. a 100 ml - EAN: 5909990894772 Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. a 50 ml - EAN: 5909990838769 Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml - 1 fiol. po 25 ml - EAN: 5909990838752
Kod ATC	L01XA01
Substancja czynna	Cisplatyna (Cisplatinum).
Wskazane wskazanie	Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi.
Dawkowanie	Dawka cisplatyny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów do dorosłych jak i dzieci. W monoterapii, zalecane są następujące dwa schematy dawkowania: <ul style="list-style-type: none">• pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni;• 15 do 20 mg/m²/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.

	<p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni. Dawka standardowa to 40 mg/m² co tydzień przez 6 tygodni.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć.</p>
Droga podania	Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [cis-diaminodichloroplatyna(II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA.</p> <p>Choć najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczynić się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzną fazy II dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozyny.</p>

Źródło: Cisplatin Teva

4.3.1.1.10 określenie sposobu i poziomu finansowania

Cisplatyna jest refundowana w ramach grupy limitowej 1008.0 (Cisplatinum), katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania poszczególnych preparatów [Obwieszczenie MZ]. Wszystkie leki wydawane są pacjentom bezpłatnie.

4.3.1.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Cisplatin Teva jest przeznaczony do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder;
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników;
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego;
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi;
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc;
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc;
- cisplatyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy.

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

4.3.1.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Produkt Cisplatin Teva, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć przed podaniem. Rozcieńczony roztwór przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego, drogą wlewu. Do podawania leku nie należy używać żadnych komponentów zawierających aluminium (zestawów infuzyjnych, igieł, cewników, strzykawek), które mogą mieć kontakt z cisplatyną.

Dorośli i dzieci:

Dawka cisplatyny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatiną jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych jak i dzieci.

W monoterapii, zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni;
- 15 do 20 mg/m²/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeżeli cisplatiną jest stosowana w chemioterapii skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni. W leczeniu raka szyjki macicy cisplatiną jest stosowana w skojarzeniu z radioterapią. Dawka standardowa to 40 mg/m² co tydzień przez 6 tygodni.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć.

Cisplatinę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne, aby utrzymać właściwą diurezę podczas podawania cisplatyny i po jego zakończeniu. W tym celu należy podać we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

- chlerek sodu 0,9%;
- mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1).

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny:

- Wlew dożylny 100 do 200 ml /godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1l.

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

- Wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml /godz. przez okres 6 do 12 godzin.

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml /godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu)

lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała.

Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu.

4.3.1.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA01.

Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [cis-diaminadichloroplatyna(II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA.

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczynić się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkolityczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozyliny.

4.3.1.1.5 Przeciwwskazania

Cisplatin Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z obecnymi w wywiadzie reakcjami alergicznymi na lek Cisplatin Teva lub inne związki zawierające platynę, bądź którykolwiek inny składnik produktu leczniczego.

Cisplatin Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny, u pacjentów odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek), a także u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.), bądź zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego Cisplatin Teva. Powyższe działania toksyczne mogą mieć charakter kumulacyjny, jeżeli tego typu zaburzenia występowały wcześniej.

Pacjentki przyjmujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej gorączce.

4.3.1.1.6 Przedawkowanie

Konieczne jest zachowanie ostrożności w celu zapobieżenia nieumyślnemu przedawkowaniu.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może powodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, toksyczność w stosunku do narządu wzroku (włączając odwarstwienie siatkówki), istotną mielosupresję, nie reagujące na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenia nerwów.

W przypadku przedawkowania ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$), możliwe jest bezpośrednie oddziaływanie leku na ośrodek oddechowy, mogące skutkować wystąpieniem zagrażających życiu zaburzeń oddychania oraz zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w wyniku przenikania przez barierę krew-mózg.

Przedawkowanie może być przyczyną zgonu pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum na wypadek przedawkowania cisplatyny. Nawet w przypadku rozpoczęcia hemodializy po 4 godzinach od przedawkowania, zabieg ten wykazuje niewielki wpływ na eliminację cisplatyny z organizmu po silnym i szybkim związaniu się leku z białkami. Skuteczne nawadnianie oraz diureza osmotyczna mogą pomóc w zmniejszeniu toksyczności pod warunkiem zastosowania bezpośrednio po przedawkowaniu.

W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

4.3.1.1. Działania niepożądane

Działania niepożądane uzależnione są od zastosowanej dawki i mogą być skumulowane.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane cisplatyny ($>10\%$) to zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (upośledzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

Ciężkie działania toksyczne na nerki, szpik kostny i słuch zaobserwowano u około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny.

Działania te są zazwyczaj zależne od dawki i skumulowane. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Częstość występowania określona jest według następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często:

Zakażenia, posocznica.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Rzadko:

Ostra białaczka.

Cisplatyna zwiększa ryzyko wtórnej białaczki. Ryzyko wtórnej białaczki jest zależne od dawki i nie związane z wiekiem ani płcią.

Działanie rakotwórcze jest teoretycznie możliwe (na podstawie mechanizmu działania cisplatyny).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:

Zależne od dawki, skumulowane i najczęściej przemijające zaburzenia takie jak leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość obserwowane są u 25-30% pacjentów leczonych cisplatiną.

Niewydolność szpiku kostnego.

Często:

Znaczny spadek liczby białych krwinek występuje często około 14 dni po podaniu leku (poniżej $1,5 \times 10^9/l$ u 5% pacjentów).

Zmniejszenie liczby płytek krwi jest obserwowane po około 21 dniach (u mniej niż 10% pacjentów całkowita liczba wyniosła poniżej $50 \times 10^9/l$) (powrót do normy zajmuje około 39 dni).

Niedokrwistość (zmniejszenie o ponad 2g hemoglobiny) występuje z mniej więcej taką samą częstością, ale na ogół później niż leukopenia i trombocytopenia.

Rzadko:

Opisano przypadki niedokrwistości hemolitycznej z dodatnim odczynem Coombsa, która miała charakter przemijający i ustąpiła po przerwaniu leczenia cisplatiną.

W piśmiennictwie dostępne są publikacje dotyczące hemolizy potencjalnie wywołanej przez cisplatinę. Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym agranulocytoza i (lub) niedokrwistość aplastyczna) może wystąpić po dużych dawkach cisplatyny.

Bardzo rzadko:

Mikroangiopatia zakrzepowa z zespołem hemolityczno-mocznicowym.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:

Opisywano reakcje anafilaktyczne.

Wśród obserwowanych objawów wymieniano obniżenie ciśnienia krwi, tachykardię, duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk twarzy i gorączkę.

Konieczne może być leczenie z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, epinefryny (adrenaliny) i kortykosteroidów.

Wykazano działanie immunosupresyjne.

Niezbędnie często:

Reakcje nadwrażliwości objawiające się jako wysypka, pokrzywka, rumień i świąd.

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko:

Zwiększona aktywność amylazy we krwi.

Bardzo rzadko:

Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH - *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:

Hiponatremia.

Niezbýt często:

Hipomagnezemia.

Rzadko:

Hipokalcemia, hipofosfatemia i hipokaliemia ze skurczami mięśni i (lub) zmiany w elektrokardiogramie występują jako skutek uszkodzenia nerek przez cisplatinę, zmniejszając w ten sposób resorpcję kationów.

Hipercholesterolemia.

Bardzo rzadko:

Zwiększone stężenie żelaza we krwi.

Nieznana:

Odwodnienie, hiperurycemia, tężyczka.

Zaburzenia układu nerwowego

Często:

Neurotoksyczność powodowana przez cisplatinę charakteryzuje się neuropatią obwodową (najczęściej dwustronną i czuciową) oraz w rzadkich przypadkach utratą smaku, ograniczonym odczuwaniem dotyku lub pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego z ograniczoną ostrością widzenia i zaburzeniami czynności mózgu (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenie).

Ponadto opisywano objaw Lhermitte'a, neuropatię autonomiczną i mielopatię rdzenia kręgowego.

Rzadko:

Zaburzenia czynności mózgu (z uwzględnieniem ostrych powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgowych, niedrożności tętnicy szyjnej i encefalopatii), drgawki, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Bardzo rzadko:

Napady drgawkowe.

Nieznana:

Udar mózgu, udar krwotoczny, udar niedokrwieny, brak smaku.

Jeśli wystąpi jeden z opisanych powyżej symptomów mózgowych, podawanie cisplatiny musi być niezwłocznie zakończone.

Działanie neurotoksyczne powodowane przez cisplatinę może być przemijające, jednakże proces ten jest nieodwracalny w przypadku 30 do 50% pacjentów nawet po przerwaniu leczenia.

Neurotoksyczność może wystąpić po podaniu pierwszej dawki cisplatyny lub po długotrwałej terapii.

Ciężkie działanie neurotoksyczne może wystąpić u pacjentów otrzymujących cisplatynę w dużych stężeniach lub leczonych przez długi okres czasu.

Zaburzenia oka

Rzadko:

W trakcie leczenia skojarzonego z udziałem cisplatyny obserwowano ślepotę.

Po dużych dawkach cisplatyny opisywano zaburzenia widzenia kolorów i ruchu gałek ocznych.

Bardzo rzadko:

Po leczeniu cisplatyną donoszono o przypadkach obrzęku tarczy, zapalenia nerwu wzrokowego i ślepoty korowej.

Odnotowany został jeden przypadek jednostronnego zapalenia nerwu pozagałkowego z utratą ostrości widzenia po chemioterapii skojarzonej, po której zastosowano leczenie cisplatyną.

Nieznana:

Zamazane widzenie, ślepotą barw nabyta, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo często:

Zaburzenia słuchu udokumentowano u około 31% pacjentów otrzymujących 50 mg/m² cisplatyny. Uszkodzenie słuchu kumuluje się, może być nieodwracalne i czasami jest jednostronne.

Ototoksyczność objawia się jako szum w uszach i (lub) osłabienie słuchu, zwłaszcza w zakresie wyższych częstotliwości (4000 do 8000 Hz).

Upośledzenie słuchu w zakresie częstotliwości 250 do 2000 Hz (normalny zakres) zaobserwowano u 10-15% pacjentów.

Często:

Możliwe jest wystąpienie głuchoty i toksyczności przedsionkowej w połączeniu z zawrotami głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego).

Wcześniejsze lub jednoczesne napromienianie czaszki zwiększa ryzyko utraty słuchu.

Rzadko:

Pacjenci mogą utracić zdolność prowadzenia normalnej rozmowy. Działanie ototoksyczne cisplatyny może być szczególnie ciężkie u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia serca

Często:

Obserwowano zaburzenia czynności serca z uwzględnieniem bradykardii, tachykardii i innych zmian w EKG np. zmiany w odcinku ST, oznaki niedokrwienia mięśnia sercowego, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami i cytotoksycznymi.

Rzadko:

Mogą wystąpić nadciśnienie i zawał serca, nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

Ciężka choroba naczyń wieńcowych.

Bardzo rzadko:

Donoszono o przypadku zatrzymania czynności serca po leczeniu cisplatyną w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi.

Nieznana:

Zaburzenia akcji serca.

Zaburzenia naczyniowe

Często:

Zapalenie żyły może wystąpić w okolicy miejsca wstrzyknięcia po dożylnym podaniu leku.

Bardzo rzadko:

Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgu lub mięśnia sercowego, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) były związane z chemioterapią cisplatyną.

Nieznana:

Zakrzepica mikroangiopatyczna (zespół hemolityczno-mocznicowy).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często:

Duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa.

Nieznana:

Zatorowość płucna.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:

Jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka występują od 1 do 4 godzin po podaniu cisplatyny.

Nie zbyt często:

Metaliczny osad na dziąsłach.

Rzadko:

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często:

Przemijające zaburzenia czynności wątroby z podwyższoną aktywnością aminotransferaz oraz stężeniem bilirubiny we krwi.

Rzadko:

Zaobserwowano zmniejszone stężenie albumin we krwi, które może mieć związek z leczeniem cisplatyną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:

Rumień i owrzodzenie skóry może wystąpić w okolicy wstrzyknięcia po podaniu dożylnym.

Niezbýt często:

Łysienie.

Nieznana:

Wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana:

Skurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często:

Niewydolność nerek po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu cisplatyny.

Łagodne, przemijające zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po podaniu jednej, pośredniej dawki cisplatyny (20 mg/m² do <50 mg/m²). Podanie jednej dużej dawki cisplatyny (50 do 120 mg/m²) lub wielokrotne, codzienne dawki cisplatyny mogą powodować niewydolność nerek z martwicą kanalikową objawiającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Działanie nefrotoksyczne podlega kumulacji i może wystąpić od 2 do 3 dni lub dwa tygodnie po pierwszej dawce cisplatyny. Stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy mogą się zwiększyć. Nefrotoksyczność została zaobserwowana u 28 do 36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po jednej dawce 50 mg/m² cisplatyny.

Hiperurykemia występuje w postaci bezobjawowej lub jako dna moczanowa i została zaobserwowana u 25 do 30% pacjentów w połączeniu z nefrotoksycznością. Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą zwiększać prawdopodobieństwo nefrotoksyczności wywołanej przez cisplatynę.

Nieznana:

Ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbýt często:

Zaburzenia w spermatogenezie i owulacji; bolesna ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często:

Gorączka.

Często:

Wynacznienie w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbędnie często:

Czkawka, osłabienie, złe samopoczucie.

U niektórych pacjentów powikłania infekcyjne mogą być przyczyną zgonu.

Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN) oraz kreatyniny, kwasu moczowego w osoczu i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny sklasyfikowano wspólnie jako upośledzenie czynności/niewydolność nerek.

Miejscowa toksyczność wobec tkanek miękkich, w tym zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie i martwica (często), ból (często), obrzęk (często) oraz rumień (często) będące wynikiem wynacznienia.

4.3.1.1.8 Kompetencje personelu

Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa mającego doświadczenie w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Właściwe monitorowanie oraz postępowanie związane ze stosowaniem leku oraz leczeniem powikłań jest możliwe wyłącznie w przypadku postawienia trafnej diagnozy i dostępności wymaganych warunków leczenia.

4.3.1.2 Karboplatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące karboplatyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 18. podsumowano charakterystykę karboplatyny, będącej jednym z komparatorów w analizie [ChPL Carboplatin-Ebewe].

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – karboplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 100 ml - EAN: 5909990816194
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 15 ml - EAN: 5909990816163
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 45 ml - EAN: 5909990816170
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml = 1 fiol. po 5 ml - EAN: 5909990816156
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 60 ml - EAN: 5909990816187
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. 5 ml - EAN: 5909990450015
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 100 ml - EAN: 5909990662760

	<p>Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 15 ml - EAN: 5909990450022</p> <p>Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 45 ml - EAN: 5909990450039</p> <p>Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 60 ml - EAN: 5909990662753</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. a 15 ml - EAN: 5909990776733</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. a 45 ml - EAN: 5909990776740</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 5 ml - EAN: 5909990776726</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml - 1 fiol. po 60 ml - EAN: 5909990851058</p> <p>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml - 1 fiol. po 15 ml - EAN: 5909990477425</p> <p>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml - 1 fiol. po 45 ml - EAN: 5909990477432</p> <p>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml - 1 fiol. po 5 ml - EAN: 5909990477418</p>
Kod ATC	L01X A02
Substancja czynna	Karboplatyna (Carboplatinum).
Whiskowane wskazanie	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej (ICD10 - C.6).
Dawkowanie	Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m ² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po cztery tygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów w obojętnych tonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³ .
Droga podania	Tylko do podawania dożylnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych.</p> <p>Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania.</p> <p>Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu DNA”.</p>

Źródło: ChPL Carboplatin-Ebewe

4.3.1.2.10 określenie sposobu i poziomu finansowania

Karboplatyna jest refundowana w ramach grupy limitowej 1005.0 (Carboplatinum), katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania poszczególnych preparatów [Obwieszczenie MZ]. Wszystkie leki wydawane są pacjentom bezpłatnie.

4.3.1.2.2 Zarejestrowane wskazania

Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne.

Drobnokomórkowy rak płuc.

4.3.1.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Tylko do podawania dożylnego.

Dawkowanie

Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Zaburzenia czynności szpiku

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. U pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia - zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej stosowane leczenie powodujące mielosupresję szpiku i (lub) radioterapia lub zły stan ogólny (2-4 w skali Zubroda-ECOG lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) należy zmniejszyć dawkę początkową leku o 20-25% (do 300-320 mg/m² pc.).

W początkowych kursach leczenia karboplatyną zaleca się cotygodniowe badanie morfologii krwi w celu określenia najmniejszej liczby komórek krwi (nadir) i dostosowania dawki w kolejnych cyklach leczenia.

Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego nie należy stosować igieł lub zestawów kroplówkowych zawierających elementy aluminiowe, które mogą mieć kontakt z karboplatyną. Glin reaguje z karboplatyną, powodując jej unieczynnienie i (lub) wytrącanie osadu.

Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego należy stosować środki ostrożności zalecane dla substancji niebezpiecznych. Produkt leczniczy musi być przygotowany przez wykwalifikowany personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę i fartuch.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min istnieje zwiększone ryzyko znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego. Częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub małopłytkowości wynosiła około 25% podczas stosowania następujących zaleconych dawek:

Wyjściowy klirens kreatyniny	Dawka początkowa (1. dzień)
41-59 ml/min	250 mg/m ² pc. iv.
16-40 ml/min	200 mg/m ² pc. iv.

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensem kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwalałyby określić zalecane dawkowanie.

Powyższe zalecenia dotyczą początkowego cyklu leczenia. Następne dawki należy dostosować do tolerancji leczenia przez pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek niezbędne jest zmniejszenie dawki karboplatyny i odpowiednie dostosowanie jej do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Zalecane dawkowanie u tych pacjentów jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczone wg wzoru Calverta, w którym uwzględniono wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR w ml/min) i docelową wartość pola pod krzywą zależności stężenia karboplatyny od czasu (AUC w mg/ml x min):

Dawka (mg) = docelowe AUC (mg/ml x min) x (GFR ml/min + 25)		
Docelowe AUC	Docelowe AUC	Docelowe AUC
Planowana chemioterapia	Planowana chemioterapia	Planowana chemioterapia
Status terapeutyczny pacjenta	Status terapeutyczny pacjenta	Status terapeutyczny pacjenta
5-7 mg/ml min	5-7 mg/ml min	5-7 mg/ml min

Uwaga: Na podstawie wzoru Calverta całkowitą dawkę karboplatyny oblicza się w mg, nie w mg/m².

Dzieci i młodzież

Nie można przedstawić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania leku u dzieci i młodzieży, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny podczas początkowego oraz kolejnych kursów leczenia do ogólnego stanu zdrowia.

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.

Rozcieńczanie

Produkt leczniczy można rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań do minimalnego stężenia 0,4 mg/ml (400 mikrogramów/ml).

4.3.1.2.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę.
Kod ATC: L01XA02.

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych.

Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania.

Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającym u nić DNA”.

4.3.1.2.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karboplatynę lub na inne leki zawierające platynę.
- Ciąża i okres karmienia piersią.
- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku.
- Ciężka niewydolność nerek rozpoznana przed rozpoczęciem terapii.
- Zaburzenia słuchu.
- Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.

4.3.1.2.6 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania karboplatyny.

Spodziewane powikłania przedawkowania mogą być związane z mielosupresją oraz z zaburzeniem czynności wątroby, nerek i słuchu.

Stosowanie większych niż zalecane dawek karboplatyny wiązało się z utratą wzroku.

4.3.1.2.7 Działania niepożądane

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych opiera się na danych z bazy obejmującej 1893 pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii oraz danych z okresu po wprowadzeniu karboplatyny do obrotu.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, stosując następujące określenia częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele polipy)	Częstość nieznana	Wtórny nowotwór złośliwy związany z leżeniem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Malopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
	Często	Krwotok

	Częstość nieznaną	Zaburzenia czynności szpiku kostnego, gorączka neutropeni czna, zespół hemolityczno-mozziniowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, reakcja rzekomoalergiczna
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	Częstość nieznaną	Odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
	Częstość nieznaną	Uderzeniowy mózgu
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia Rzadkie przypadki utraty wzroku
Zaburzenia ucha i błędniaka	Często	Ototoksyčność
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia układu krążenia
	Częstość nieznaną	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznaną	Zator, niedokrwienie tętnicze, niedokrwienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Barczo często	Wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Biegunka, zaparcia, zaburzenia dotyczące błon śluzowych
	Częstość nieznaną	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zaburzenia skóry
	Częstość nieznaną	Pokrzywka, wysypka, rumień świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia układu moczowo-płciowego
Zaburzenia ogólnej stany w miejscu podania	Często	Osłabienie
	Częstość nieznaną	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wyrażenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zleśmopozucie
Badania diagnostyczne	Barczo często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia moczniaka we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

4.3.1.2.8 Kompetencje personelu

Niniejszy lek należy stosować wyłącznie pod kierunkiem specjalisty onkologa, w specjalistycznych oddziałach, w warunkach zapewniających odpowiednie monitorowanie i obserwację pacjenta. Należy regularnie wykonywać badanie morfologiczne krwi oraz badania czynności nerek i wątroby.

W razie stwierdzenia zaburzeń czynności szpiku kostnego, nerek lub wątroby stosowanie produktu leczniczego należy przerwać.

4.3.2 Fluorouracyl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fluorouracylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 18. podsumowano charakterystykę fluorouracylu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL 5 Fluorouracil - Ebewe].

Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – fluorouracyl.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg - 1 fiol. po 20 ml - EAN: 5909990450633 5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml - 1 fiol. po 100 ml - EAN: 5909990336258 Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml - 1 fiol. po 20 ml - EAN: 5909990477913 Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml - 1 fiol. po 10 ml - EAN: 5909990477814 Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml - 1 fiol. po 100 ml - EAN: 5909990478019 Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml - 1 fiol. a 10 ml - EAN: 5909990774784 Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml - 1 fiol. a 100 ml - EAN: 5909990774807 Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml - 1 fiol. a 20 ml - EAN: 5909990774791 Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml - 1 fiol. a 5 ml - EAN: 5909990774777 Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml - 1 fiol. po 50 ml - EAN: 5909990900961
Kod ATC	L01B C02
Substancja czynna	5-Fluorouracyl (fluorouracyl, Fluorouracilum)
Wskazane wskazanie	W monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych.
Dawkowanie	Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju lezonego nowotworu oraz tego, czy 5-fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii. Leczenie należy rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g.
Droga podania	Wyłącznie do podawania dożylnego i do tętniczego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorouracydynę i 5-fluorodezoksurydynę.

4.3.2.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Fluorouracyl jest refundowana w ramach grupy limitowej 1018.0 (Fluorouracilum), katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania poszczególnych preparatów [Obwieszczenie MZ]. Wszystkie leki wydawane są pacjentom bezpłatnie.

4.3.2.2 Zarejestrowane wskazania

5-Fluorouracil-Ebewe może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki.

4.3.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego i dotętniczego.

Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz tego, czy 5-fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii.

Leczenie należy rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g.

Zaleca się codzienne kontrolowanie liczby płytek krwi i białych krwinek, a leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej 100 000/mm³ lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej 3000/mm³.

Zazwyczaj dawkowanie ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta, jeśli nie jest on otyły, nie ma obrzęków lub innych postaci zatrzymania płynów, jak wodobrzusze. W tych przypadkach do obliczeń należy zastosować należną masę ciała.

5-Fluorouracil-Ebewe należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji dożylnej lub dotętniczej.

Stosowanie u dzieci

Brak danych dotyczących stosowania leku u dzieci. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania 5-fluorouracylu u dzieci.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku 5-fluorouracyl stosuje się w podobnych dawkach, jak u pacjentów dorosłych.

4.3.2.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi puryn. Kod ATC: L01BC02.

5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorourydynę i 5-fluorodezoksyurydynę.

4.3.2.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na 5-fluorouracyl lub na substancję pomocniczą
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innym i środkami przeciwnowotworowymi
- Znaczące zmiany w składzie krwi
- Krwotoki
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego
- Ciężka biegunka
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- Choroby zakaźne o ciężkim przebiegu
- Ciężkie wyniszczenie
- Stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{m d l}$
- Ciąża i kamienie piersią

Podczas leczenia 5-fluorouracyłem nie należy stosować szczepień żywymi szczepionkami. Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu ze szczepionkami przeciw wirusowi polio (w tym z osobami, którym ostatnio podano takie szczepionki).

Fluorouracylu (5-FU) nie wolno stosować jednocześnie z brywudyną, sorywudyną i jej analogami. Są to silne inhibitory dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD), enzymu metabolizującego 5-FU (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

Uwaga

U pacjentów z niedoborem DPD zwykle stosowane dawki fluorouracylu powodują nasilenie działań niepożądanych. Jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane, wskazane może być kontrolowanie aktywności DPD. Fluorouracylu nie należy stosować u pacjentów z niedoborem DPD.

4.3.2.6 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Następujące działania niepożądane nasilają się najczęściej na skutek przedawkowania: nudności, wymioty, biegunka, ciężkie zapalenie błon śluzowych, owrzodzenie i krwawienia z przewodu pokarmowego, zahamowanie czynności szpiku kostnego (małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza).

Objawy ostre: reakcje psychotyczne, senność, nasilenie działania leków uspokajających, nasilona toksyczność alkoholu.

Jeśli konieczne jest stosowanie leków uspokajających, można podać dożylnie diazepam w małych dawkach (np. rozpoczynając od dawki 5 mg), monitorując jednocześnie układ krążenia i oddechowy.

Leczenie zatrucia

W razie wystąpienia objawów zatrucia należy natychmiast przerwać podawanie 5-fluorouracylu i wdrożyć leczenie objawowe.

Profilaktycznie należy podać koncentrat granulocytów lub płytek krwi w infuzji. Należy zwrócić uwagę na odpowiednie nawodnienie i diurezę; konieczne jest przywrócenie równowagi elektrolitowej. Zwykle hemodializa nie jest konieczna. Pacjenta należy obserwować, aby jak najszybciej wykryć późne powikłania hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Znaczącą mielosupresję należy leczyć w warunkach szpitalnych, m.in. uzupełniając niedobór elementów morfotycznych krwi i stosując antybiotykoterapię. Może być konieczne umieszczenie pacjenta w sterylnym pomieszczeniu.

Nie ma swoistej odtrutki.

Kontrolowanie parametrów hematologicznych należy prowadzić do 4 tygodni od przedawkowania.

4.3.2.7 Działania niepożądane

Najczęstszymi i ciężkimi działaniami niepożądanymi fluorouracylu są objawy toksycznego działania na szpik kostny i przewód pokarmowy.

Ocena działań niepożądanych opiera się na następująco określonych częstościach:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($>1/100$ do $<1/10$)

niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$)

rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1000$)

bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, neutropenia i m atopłtkowość), niedokrwistość, krwawienie z nosa.

Często: gorączka neutropeniczna

Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo często: zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń
Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Rzadko: uogólnione reakcje nadwrażliwości włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia całkowitej tyroksyny (T4) i całkowitej trijodotyroniny (T3) bez zwiększenia wolnej T4 i TSH i bez objawów klinicznych nadczynności tarczycy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperurykemia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: przemijający odwrotny zespół mózdkowy obejmujący bezład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego, które ustępują zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu.

Niezbyt często: oczopląs, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, objawy parkinsonizmu, objawy piramidowe i euforia, senność

Rzadko: neuropatia obwodowa (u pacjentów poddawanych radioterapii)

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, (leuko-)encefalopatia z takimi objawami, jak ataksja, utrudnienie mowy, splątanie, zaburzenia orientacji, miastenia, afazja, napady drgawek lub śpiączka po podaniu dużych dawek fluorouracylu w infuzji lub u pacjentów z niedoborem DPD

Zaburzenia oka

Niezbyt często: nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zaburzenia ruchu gałek ocznych, zapalenie nerwu wzrokowego, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku, światłowstręt, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, odwinięcie powieki na skutek zbliżowacenia, niedrożność kanalików łzowych

Zaburzenia serca

Bardzo często: zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia

Często: dławicowy ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: zaburzenia rytmu, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa i wstrząs kardiogeny, zaburzenia czynności lewej komory serca

Bardzo rzadko: zatrzymanie akcji serca i nagły zgon sercowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

Rzadko: zakrzepowe zapalenie żył

Częstość nieznana: niedokrwienie mózgu, jelit i niedokrwienie obwodowe, objaw Raynauda, zakrzep z zatorami

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (mogące zagrażać życiu), takie jak zapalenie błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, odbytnicy), jadłowstręt, (wodnista) biegunka, nudności i wymioty (patrz także punkt 4.4)

Niezbýt często: odwodnienie, posocznica, owrządzenie przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego, złuszczenie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbýt często: uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego bez kamicy

Bardzo rzadko: martwica wątroby (czasami prowadząca do zgonu)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie, opóźnione gojenie się ran, zespół dłoniowo-podeszawowy z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp

Niezbýt często: wykwity, zmiany skórne (suchość skóry, pęknięcia, nadżerki, rumień, swędząca wysypka plamisto-grudkowa), zapalenie skóry, pokrzywka i nadwrażliwość na światło, skórne odczyny uczuleniowe, przebarwienia skóry, pasmowe przebarwienia lub odbarwienia w okolicach żył, zmiany w obrębie paznokci (np. rozszkana powierzchowna niebieska pigmentacja, nadmierna pigmentacja, uszkodzenie płytek paznokciowych, ból i pogrubienie łożyska paznokci) i oddzielanie się płytki paznokciowej, z utratą paznokci włącznie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbýt często: martwica kości nosa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbýt często: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbýt często: zaburzenia spermatogenezy i owulacji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie i brak energii, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: wydłużenie czasu protrombinowego po podaniu 5-fluorouracylu i warfaryny

4.3.2.8 Kompetencje personelu

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów

Lecznicych Urzędu Rejestracji Produktów Lecznicych, Wyróbów Medycznych i Produktów Biobójczych.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2007]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samooceńca wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).[†]

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*): czas od randomizacji do zgonu;
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*): czas od randomizacji do radiologicznego potwierdzenia progresji (bądź śmierć z dowolnej przyczyny w ciągu 60 dni od randomizacji lub kontroli);
- najlepsza całkowita odpowiedź: odpowiedź całkowita bądź częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie;
- kontrola choroby: odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna;
- czas do niepowodzenia leczenia: czas od randomizacji do wystąpienia jednego z predefiniowanych zdarzeń: progresja choroby stwierdzona przez badacza, progresja choroby prowadząca do przerwania badania, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, rozpoczęcie innej terapii przeciwnowotworowej, wycofanie zgody albo śmierć w ciągu 60 dni od końcowej oceny nowotworu lub randomizacji;
- czas trwania odpowiedzi: czas od momentu udokumentowania całkowitej lub częściowej odpowiedzi do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub do śmierci;
- ocena jakości życia:

[†] Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

- o QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30 version 3.0) - kwestionariusz utworzony specjalnie dla pacjentów z nowotworami, uzupełniany samodzielnie przez chorego, zawierający 30 pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia, poszczególnych obszarów aktywności życiowej (fizyczności, ról życiowych, emocjonalności, poznawczości, funkcjonowania społecznego), objawów takich jak zmęczenie, bezsenność, brak apetytu, zatwardzenie, biegunka, odnoszący się również do problemów finansowych (patrz aneks 12).
- o QLQ-Head and Neck 35 (QLQ-H&N35) - kwestionariusz przeznaczony dla pacjentów z nowotworami szyi lub głowy, zawierający 35 pytań dotyczących objawów, zarówno w formie rozbudowanych skali (związanych z bólem, problemami z połykaniem, narządami zmysłów, mówieniem, jedzeniem w miejscach publicznych, kontaktami towarzyskimi, zredukowaną seksualnością) jak i skal dotyczących pojedynczych objawów (skale proste dotyczące problemów z zębami, otwieraniem ust, suchością w ustach, lepka śliną, kaszlem, złym samopoczuciem, zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe, suplementy odżywcze, karmieniem dojelitowym, utratą bądź przybraniem na wadze), (patrz aneks 13).

W zakresie bezpieczeństwa i tolerancji oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia nasilenia.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono opracowania pierwotne, tj. randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, opracowania wtórne spełniające kryteria systematycznych przeglądów literatury, a także opracowania dotyczące efektywności praktycznej w postaci analiz retrospektywnych.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Do rośli pacjenci (≥ 18 roku życia) z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, [REDACTED]
Interwencja (I)	Cetuksymab (preparat Erbitux®) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu.
Komparator (C)	Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu.
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>); • najlepsza całkowita odpowiedź; • kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna); • czas do niepowodzenia leczenia; • czas trwania odpowiedzi; • ocena jakości życia. <p>W zakresie tolerancji i bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT.

Przyjęte we wnioskowanym programie lekowym kryteria (przytoczone powyżej w schemacie PICOS) bardzo dokładnie określają populację odnoszącą największe korzyści z terapii, ograniczając jednak możliwości odnalezienia odpowiednich opracowań poprzez dopasowanie strategii wyszukiwania oraz selekcję na podstawie abstraktów. Z tego względu, w pierwszej kolejności poszukiwano opracowań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu (Erbix®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu i dopiero na etapie analizy pełnych tekstów oceniano, czy dostępne są dane dla wnioskowanej populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

Aneks 2. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi

Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego - cecha T

Wspólne dla wszystkich lokalizacji

Tx - guz pierwotny nie może być oceniony

T0 - brak klinicznych cech guza pierwotnego

Tis - rak in situ

Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła

T1 - guz o średnicy do 2 cm w największym wymiarze;

T2 - guz o średnicy powyżej 2 cm, ale nie większej niż 4 cm w największym wymiarze;

T3 - guz o średnicy powyżej 4 cm w największym wymiarze;

T4 - warga: guz nacieka sąsiednie struktury (np. dno jamy ustnej, skórę twarzy, kość);

- jama ustna: guz nacieka mięśnie głębokie języka lub sąsiednie struktury (np. kość, zatokę szczękową, skórę); w przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego, powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4;

- ustna część gardła: guz nacieka sąsiednie struktury (np. mięśnie skrzydłowe, żuchwę, podniebienie twarde, mięśnie głębokie języka, krtani).

Rak nosowej części gardła

T1 - guz ograniczony do struktur nosowej części gardła;

T2 - guz nacieka tkanki miękkie ustnej części gardła i/lub jamy nosowej;

T3 - guz nacieka struktury kostne i/lub zatoki oboczne nosa;

T4 - guz nacieka struktury wewnątrzczaszkowe i/lub nerwy czaszkowe, dół podskroniowy, krtaniowa część gardła, oczodół.

Rak krtaniowej części gardła

T1 - guz ograniczony do jednej okolicy anatomicznej krtaniowej części gardła (zachyłek gruszkowaty, okolica zapierściana, tylna ściana gardła) o średnicy nie większej niż 2 cm w największym wymiarze;

T2 - guz obejmuje więcej niż jedną okolicę anatomiczną krtaniowej części gardła lub powierzchownie tkanki miękkie sąsiednich okolic lub guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani;

T3 - guz o średnicy większej niż 4 cm lub unieruchomienie połowy krtani;

T4 - guz nacieka sąsiednie narady, np. chrząstkę tarczową lub pierścieniową, tkanki miękkie szyi, powięzi lub mięśnie przedkregosłupowe, tętnicę szyjną, tarczycę, przełyk.

Rak krtani

Górne piętro krtani

T1 - guz ograniczony do jednej okolicy anatomicznej górnego piętra krtani, przy zachowanej ruchomości strun głosowych;

T2 - guz nacieka więcej niż jedną okolicę anatomiczną górnego piętra krtani lub głośnię, lub powierzchownie sąsiednie okolice (np. błonę śluzową podstawy języka, języczka lub przyśrodkowej ściany zachyłka gruszkowatego) bez unieruchomienia krtani;

T3 - guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem strun głosowych i/lub naciekaniem jednej z następujących struktur: okolica zapierścienne, przestrzeń przednagłośniowa, podstawa języka (naciekanie głębokie);

T4 - guz nacieka chrząstkę tarczową i/lub tkanki miękkie szyi, tarczycę, przełyk.

Głośnia

T1 - guz ograniczony do struny /strun głosowych, może obejmować spoidło przednie lub tylne, przy zachowanej ruchomości strun głosowych;

T1a - guz ograniczony do jednej struny głosowej;

T1b - guz nacieka obie struny lub spoidła;

T2 - guz nacieka nagłośnię i/lub podgłośnię i/lub powoduje zmniejszenie ruchomości strun głosowych;

T3 - guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem strun głosowych;

T4 - guz nacieka chrząstkę tarczową i/lub obejmuje struktury poza krtanią (np. tkanki miękkie szyi, gardło, tchawicę, tarczycę).

Rak zatoki szczękowej

T1 - guz ograniczony do błony śluzowej bez naciekania i niszczenia kości;

T2 - guz nacieka i niszczy struktury kostne zatoki (z wyjątkiem tylnej ściany zatoki), w tym guz obejmujący podniebienie twarde i/lub przewód nosowy;

T3 - guz nacieka struktury kostnej tylnej ściany zatoki i/lub tkankę podskórną, skórę policzka, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół podskroniowy, blaszki wyrostka skrzydłowego, zatoki sitowe;

T4 - guz nacieka tkanki wewnątrz oczodołu, w tym szczyt oczodołu i/lub nacieka jedną

z następujących struktur: podstawę czaszki, nosową część gardła, zatokę klinową, zatokę czołową, blaszkę sitowatą.

Ocena węzłów chłonnych szyi - cecha N

Wspólne dla wszystkich lokalizacji.

Nx - regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione.

N0 - brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Wszystkie lokalizacje raka z wyjątkiem nosowej części gardła

N1 - przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 3 cm w największym wymiarze;

N2 - przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy większej niż 3 cm, ale nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze lub mnogie przerzuty w węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego nieprzekraczające 6 cm lub przerzuty obustronnie lub w węzłach chłonnych przeciwległych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm;

N2a - przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy większej niż 3 cm, ale nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;

N2b - mnogie przerzuty w węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;

N2c - przerzuty obustronne lub w węzłach chłonnych przeciwległych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;

N3 - przerzuty do węzłów chłonnych o średnicy przekraczającej 6 cm w największym wymiarze.

Rak nosowej części gardła

N1 - przerzuty w węźle/węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zlokalizowane powyżej dołu nadobojczykowego;

N2 - przerzuty w węźle/węzłach chłonnych po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego lub obustronne o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zlokalizowane powyżej dołów nadobojczykowych;

N3 - przerzuty o średnicy przekraczającej 6 cm w największym wymiarze i/lub zlokalizowane w dołach nadobojczykowych niezależnie od wielkości;

N3a - przerzuty o średnicy większej niż 6 cm;

N3b - przerzuty do węzłów nadobojczykowych.

Przerzuty odległe - cecha M

Wspólne dla wszystkich lokalizacji.

Mx - przerzuty odległe nie są ocenione.

M0 - przerzuty odległe nieobecne.

M1 - przerzuty odległe obecne.

Klasyfikacja pTNM może być oceniona jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M. Cecha pN0 może być określona, jeśli w selektywnie usuniętym materiale znaleziono nie mniej niż 6 węzłów chłonnych.

W przypadku radykalnego (ang. *radical node dissection*; RND) lub zmodyfikowanego radykalnego wycięcia układu chłonnego szyi (ang. *modified radical node dissection*; MRND) określenie cechy pN powinno opierać się na ocenie przynajmniej 10 węzłów chłonnych.

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku narządów głowy i szyi.....	12
Tab. 2. Stopnie zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi, z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy.	13
Tab. 3. Kategorie odpowiedzi na leczenie systemowe wg klasyfikacji WHO i RECIST [Szczekliak 2017].	15
Tab. 4. Zapadalność i śmiertelność na nowotwory głowy i szyi wg WHO.	16
Tab. 5. Epidemiologia nowotworów głowy i szyi w Polsce - liczba nowych zachorowań i zgonów.	17
Tab. 6. Koszty pośrednie nowotworów głowy i szyi.	20
Tab. 7. Liczebność populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.	21
Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	24
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	31
Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	33
Tab. 11. Działania niepożądane występujące podczas stosowania cetuksymabu.	36
Tab. 12. Sposób i poziom finansowania cetuksymabu.	37
Tab. 13. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	38
Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi.	39
Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla cetuksymabu.	41
Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.	44
Tab. 17. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnej ze środków publicznych (NFZ).	46
Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – cisplatyne.	51
Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – karboplatyna.	61
Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – fluorouracyl.....	67
Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	78

Bibliografia

- ACS 2016** American Cancer Society. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *A Cancer Journal for Clinicians*, Vol 66 (3). Dostęp online: <http://www.cancer.org/healthy/informationforhealthcareprofessionals/acsguidelines/headandneckcancersurvivorshipcareguideline/> [Dostęp: 20.08.2018].
- BIL** www.bil.aptek.pl
- CCO 2009** Canadian Care Ontario. *The Management of Head and Neck Cancer in Ontario: Organizational and Clinical Practice Guideline Recommendations*, 2009. Dostęp online: <https://www.cancerca.re.on.ca/toolbox/qualityguidelines/disease-site/head-neck-ebis/> [Dostęp: 20.08.2018].
- CCO 2011** Canadian Care Ontario. *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer: Guideline Recommendations*, 2011. Dostęp online: <https://www.cancerca.re.on.ca/toolbox/qualityguidelines/disease-site/head-neck-ebis/> [Dostęp: 20.08.2018].
- ChPL 5 Fluorouracil - Ebewe** 5 Fluorouracil - Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9034> [Dostęp: 14.08.2018].
- ChPL Carboplatin - Ebewe** Carboplatin - Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9027> [Dostęp: 14.08.2018].
- ChPL Cisplatin Teva** Cisplatin Teva® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21427> [Dostęp: 14.08.2018].
- ChPL Ebitux** Ebitux® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp: 14.08.2018].
- EMA rejestracja** Ebitux : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp: 14.08.2018].
- EMA wytyczne** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012; EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
- ENTUK 2016** Mehanna H., Kong A., Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines 2016. Dostęp online: <http://journals.cambridge.org/action/displayIssue?decade=2010&id=JLO&volumeId=130&issueId=S2&iid=10317736> [Dostęp: 20.08.2018].

ESMO 2010	Grégoire V., Lefebvre J.L., Licitra L., Felip E. EHSN-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2010 May 21 Suppl 5:v184-6. Dostęp online: http://www.esmo.org/Guidelines/Head-and-Neck-Cancers/Squamous-Cell-Carcinoma-of-the-Head-and-Neck [Dostęp: 20.08.2018].
FDA wytyczne	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
Gliński 2006	Gliński B., Ząbek M., Urbański J. Podstawowe zasady postępowania z chorymi na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. <i>Współczesna Onkologia</i> 2006, 6, 263-267.
GLOBOCAN	http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx . [Dostęp: 20.08.2018].
HAS 2010	Rekomendacja HAS, Dostęp online: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_929982/en/eibitux [Dostęp: 20.08.2018].
ICD-10	http://www.icd10.pl/ [Dostęp: 14.08.2018].
Jassem 2014	Jassem J., Duchnowska R., Kawecki A., Krajewski R., Krzakowski M., Mądry R., Potemski P., Rutkowski P., Siebert J., Windak A., Wysoki P. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach łitych u do rosnących. <i>Nowotwory, Journal of Oncology</i> 2014, volume 64, number 5, 415-435.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory na rządy głowy i szyi. Dostęp online: http://onkologia.org.pl/nowo-twory-narzadow-glowy-i-szyi/ [Dostęp: 20.08.2018].
Laimer 2006	Laimer K., Spizzo G., Gastl G. i wsp. High EGFR expression predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A TMA-based immunohistochemical analysis. <i>Oral Oncol.</i> 2006; 43: 193-198
Macioch 2014	Macioch T. Koszty społeczne chorób nowotworowych w Polsce. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Promotor: Prof. dr hab. Tomasz Hermanowski. Zakład Farmakoekonomiki Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Warszawa 2014.
Meder 2011	Meder J. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Warszawa 2011.
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1.2018. Dostęp online: http://oncolife.com/ua/doc/nccn/Head_and_Neck_Cancers.pdf [Dostęp: 20.08.2018].
NICE 2018	Rekomendacja NICE: Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck, Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ta473 [Dostęp: 20.08.2018].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp online: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdzienika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego

	przeznaczenia żywnościowego oraz wyrobów medycznych na 1- wrzesnia-2018-r [Dostęp: 19.11.2018].
onkologia.mp.pl	http://onkologia.mp.pl/leczenie/84482 Leczenie systemowe [Dostęp: 20.08.2018].
PBAC 2016	Authority Required (STREAMLINED) listing for use in combination with platinum-based chemotherapy for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. PBAC, March 2016.
Program lekowy B.4	Program lekowy - leczenie zaawansowanego raka jelita grubego. Dostęp online: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.4._nowy-od-07.2014.docx [Dostęp: 20.08.2018].
Program lekowy B.52	Program lekowy - leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanych chorobach. Dostęp online: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.52.nowy_od_09.2014.docx [Dostęp: 20.08.2018].
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_01_Nowotwory%20nablonkowe%20glowy%20i%20szyi_internet2014.pdf
PTO 2014	Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Obecny Stan Zwalczania Nowotworów w Polsce. 16 maja 2014 (opracowane przez PWC) https://pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf [Dostęp: 20.08.2018].
Ridge 2011	Ridge J.A., Glisson B.S., Lanago M.N., Feigenberg S. Head and Neck Tumors. Cancer Management: 13 th edition, Vol. No. March 25, 2011.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.
Rozporządzenie PE i Rady 2014	http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN [Dostęp: 20.08.2018].
Seiwert 2005	Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. British Journal of Cancer (2005) 92, 1341 - 1348.
SEOM 2017	Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, Lambea Somosal JJ, PastorBorgoñón M, Rueda A, Cruz Hemández JJ. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). Clin Transl Oncol. 2018 Jan;20(1):75-83.
SIGN 2006	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of head and neck cancer. November 2006. Dostęp online: http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/90/index.html [Dostęp: 20.08.2018].

SMC 2009	Rekomendacja SMC, Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/547_09_cetuximab_solution__Erbitux_/547_09_cetuximab__Erbitux_ [Dostęp: 20.08.2018].
Szczekliak 2017	Inte ma Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2017.
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Vokes 1993	Vokes EE, Wishelbaum RR, Lippman S, Hong WK: Head and neck cancer. <i>N Eng J Med</i> 1993, 328, 1318-1324.
WHO-DALY	http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html [Dostęp: 20.08.2018].
Wierzbicka 2006	Wierzbicka M., Szyfter W., Bień S., Maciejewski B., Składowski K., Milecki P. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dla wybranych nowotworów głowy i szyi, cykl artykułów. <i>Współczesna Onkologia</i> 2006; 5: 195-201.
Wojtukiewicz 2010	Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Szambora P. Patofizjologiczne podstawy terapii ukierunkowanej na zahamowanie funkcji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR). <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2010, 6(5):217:227
Wytyczne AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0 Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 20.08.2018].
ZN 2009	Rekomendacja ZN: https://www.zoiginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2009/10/26/cetuximab-erbitux-bij-teruggekeerde-en-of-gemetastaseerde-hoofd-halskanker [Dostęp: 20.08.2018].