



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wnioski o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków

Erbitux (cetuksymab)

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie zaawansowanego raka
płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi
z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu
z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
(ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08,
C09, C10, C14)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.43.2018

Data ukończenia: 26 luty 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
5-FU	5-fluorouracyl
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	pole pod krzywą (ang. area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BIA	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CET	cetuksymab (produkty lecznicze Erbitux)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CND	węzły chłonne szyi (comprehensive neck dissection)
CRTH	chemioradioterapia
CT	tomografia komputerowa
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach (European Quality of Life-5 Dimensions)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPS	ocena w skali Karnofskiego (ang. Karnofsky Performance Scale)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)

MRI	rezonans magnetyczny
MRND	węzły chłonne szyi (modified radical neck dissection)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTC	Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie ogólne
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.c.	powierzchnia ciała
pc.	powierzchnia ciała
PF	schemat zawierający cisplatynę i fluorouracyl
PFS	przeżycie bez progresji choroby
PKB	produkt krajowy brutto
PLA	związki platyny (cisplatyna lub karboplatyna)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
r/m SCCHN	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi nawracający i (lub) z przerzutami (ang. recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RR	względne ryzyko (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTH	radioterapia
SCCHN	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPF	schemat zawierający docetaksel, cisplatynę i fluorouracyl
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm..)
VEGF	śródbłonkowy czynnik wzrostu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki oceny bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	82
14.	Źródła.....	83
15.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.12.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4604.656.2018.4.AUO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 fiol. à 20 ml, EAN: 5909990035922;
- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 fiol. à 100 ml, EAN: 5909990035946;

▪ Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie dla pacjenta

Proponowana cena zbytu netto:

- Erbitux (cetuksymab), 5 mg/ml 1 fiol. à 20 ml, EAN: 5909990035922 – [redacted]
- Erbitux (cetuksymab), 5 mg/ml 1 fiol. à 100 ml, EAN: 5909990035946 – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Niemcy

Wnioskodawca

Merck Sp. z o.o
Al. Jerozolimskie 142b
02-305 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.12.2018 r., znak PLR.4604.656.2018.4.AUO (data wpływu do AOTMiT: 11.12.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Erbitux (cetuksymab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)**”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.01.2019 r., znak OT.4331.43.2018.ET.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.02.2019 r., pismem znak MZ_ERB_11.02.1019_AK z dnia 11.02.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez Agencję zostały następujące analizy:

- Cetuksymab (Erbitux) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.;
- Cetuksymab (Erbitux) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.;
- Cetuksymab (Erbitux) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.;
- Cetuksymab (Erbitux) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.;
- Cetuksymab (Erbitux) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.
- Podsumowanie odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie o sygn. OT.4331.43.2018.ET.5 dotyczącym niespełnienia minimalnych wymagań do analiz HTA dla produktu leczniczego Erbitux.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (patrz Rozdział 12. *Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych*).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fio ka a 20 ml, kod EAN 5909990035922 Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fio ka a 100 ml, kod EAN 5909990035946
Kod ATC	L01XC 06 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	Cetuksymab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”.
Dawkowanie	<i>Rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi</i> U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zaleca się rozpoczęcie leczenia cetuksymabem jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuowanie leczenia cetuksymabem do zakończenia okresu radioterapii. 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	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG ₁ skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Cetuksymab hamuje proliferację i wzbudza apoptozę ludzkich komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. W badaniach in vitro cetuksymab hamuje wytwarzanie czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i blokuje migrację komórek śródbłonkowych. W badaniach in vivo cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczynienia i przerzutowania nowotworu.

Źródło: ChPL Erbitux (ostatnia aktualizacja 19.07.2017 r.), wnioski refundacyjne

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	29.06.2004 r. – pierwsza rejestracja 23.10.2008 r. – rejestracja wnioskowanego wskazania (EMA/590803/2008)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie, • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX, • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. 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.
Status leku sierocego	NIE

Źródło: ChPL Erbitux, EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Leczenie pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu było już przedmiotem prac AOTMiT. Szczegółowe informacje zawiera tabela poniżej.

Tabela 3. Stanowiska/Uchwały Rady Konsultacyjnej/ Rekomendacje Prezesa AOTM(iT)

Stanowisko/Uchwała Rady Konsultacyjnej i Rekomendacje Prezesa AOTM(iT)	Treść z uzasadnieniem
2013 r.	
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2013 oraz 100/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leków Erbitux (cetuksymab), we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków Erbitux (cetuksymab), w ramach istniejącej grupy limitowej, we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie i wydawanie go bezpłatnie, w ramach programu lekowego. Rada uważa, że w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu powinny być uwzględnione: eGFR poniżej 50ml/min., niedosłuch umiarkowany (40-70 dB) i udowodnienie obecności polineuropatii w oparciu o badanie elektromiograficzne (EMG) lub elektroneurograficzne (ENG).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Stosowanie napromieniania łącznie z cetuksymabem u chorych z miejscowo zaawansowanym (III i IV stopień zaawansowania po wyłączeniu IV stopnia z obecnością przerzutów w odległych narządach) rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny podczas chemioradioterapii jest obecnie najskuteczniejsza terapia, zgodną z zaleceniami klinicznymi, zarówno polskimi jak i pochodzącymi z innych krajów. Dodatkowo, zgodnie z sugestią Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej, Rada proponuje aby finansowanie cetuksymabu w ramach programu lekowego dotyczyło wyselekcjonowanej grupy pacjentów tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności jest bardzo dobry lub dobry (90-100 według skali Karnofsky'go); • istniejące przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii z udziałem cisplatyny; • stosowana jest radioterapia 3D konformalna lub napromienianie z modulowaną intensywnością wiązki.
<p>Rekomendacja nr 75/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego "leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie"</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab) w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12.0, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)".</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leków 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 uzgodnionego programu lekowego.</p> <p>Równocześnie, za Radą Przejrzystości, Prezes uważa, że w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu powinny być uwzględnione: eGFR poniżej 50ml/min., niedosłuch umiarkowany (40-70 dB) i udowodnienie obecności polineuropatii w oparciu o badanie elektromiograficzne (EMG) lub elektroneurograficzne (ENG).</p> <p>Stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym (III i IV stopień zaawansowania po wyłączeniu IV stopnia z obecnością przerzutów w odległych narządach) rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny podczas chemioradioterapii jest obecnie najskuteczniejsza terapia, zgodną z zaleceniami klinicznymi, zarówno polskimi, jak i pochodzącymi z innych krajów.</p> <p>Dodatkowo, zgodnie z sugestią Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej oraz sugestią Rady Przejrzystości, Prezes Agencji stoi na stanowisku, aby finansowanie cetuksymabu w ramach programu lekowego dotyczyło wyselekcjonowanej grupy pacjentów tj. takiej, której:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności jest bardzo dobry lub dobry (90-100 według skali Karnofsky'go); • istnieją przeciwwskazania do stosowania chemioradioterapii z udziałem cisplatyny; • stosowana jest radioterapia 3D konformalna lub napromienianie z modulowaną intensywnością wiązki.

2011 r.	
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p> <p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia modyfikacji w zakresie przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (SCCHN) cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory samodzielnie stosowaną radioterapią, pod względem wydłużenia przeżycia bez progresji oraz lepszego stanu loco-regionalnego. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż stosowanie cetuksymabu wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia (według Common Toxicity Criteria), jak: wysypka skórna, reakcje związane z wstrzyknięciem.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTM nr 46/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p> <p>W sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem”, jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia w programie zdrowotnym modyfikacji w zakresie przeciwwskazań do stosowania pochodnych cisplatyny.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p>Równocześnie Prezes wskazuje na potrzebę istotnego obniżenia ceny produktu oraz złagodzenia kryteriów ograniczających dostępność do programu dla pacjentów nieposiadających przeciwwskazań do jednoczesnej chemio radioterapii z udziałem pochodnych platyny. Jednym z warunków włączenia pacjenta do programu leczenia z wykorzystaniem cetuksymabu jest bowiem stwierdzenie medycznych przeciwwskazań do terapii pochodnymi platyny, tymczasem cetuksymab jest zarejestrowany do stosowania m.in. właśnie w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na platynie. Oszacowane koszty dla płatnika publicznego terapii łączonej cetuksymabu z radioterapią w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny, ograniczonej do około 88-210 osób rocznie, wydają się zbyt duże z uwagi na umiarkowane korzyści terapeutyczne, udokumentowane tylko jednym badaniem.</p>
2008 r.	
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 66/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r.</p> <p>w sprawie finansowania cetuksymabu (Erbitux) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatinie.</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie z środków publicznych cetuksymabu (Erbitux) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego, u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatinie, w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Na podstawie dostępnych analiz opartych na wynikach jednego randomizowanego badania można stwierdzić, że efektywność kliniczna cetuksymabu stosowanego równocześnie z radioterapią jest największa u pacjentów z rakiem ustnej części gardła, ale nie różni się istotnie od efektywności cisplatyny. Ze względu na silne objawy toksyczne część tych pacjentów nie może otrzymywać radiochemioterapii z cisplatiną i w tej podgrupie celowe jest zastosowanie radiochemioterapii z cetuksymabem.</p>
2007 r.	
<p style="text-align: center;">Uchwała 05/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM z dnia 6 września 2007 r.</p> <p>w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia raków płaskonabłonkowych głowy i szyi preparatem cetuksymab (Erbitux) w skojarzeniu z radioterapią.</p>	<p>Po rozpatrzeniu wniosku i analizy wykonanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia raków płaskonabłonkowych głowy i szyi cetuksymabem (Erbitux) w połączeniu z radioterapią.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rada rozpatrywała pierwotny wniosek. Nie uwzględniła materiałów nadesłanych przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia, gdyż materiały te nadeszły znacznie po terminie określonym przez Ministra. Po przeanalizowaniu wniosku Rada uznała, iż nie przedstawiono wystarczających dowodów, aby cetuksymab w połączeniu z radioterapią stanowił istotnie skuteczniejszą i bezpieczniejszą technologię leczenia w porównaniu ze standardową</p>

	radiochemioterapią. Jest natomiast technologią zdecydowanie droższą. Przy wysokich kosztach preparatu Rada za wstępny warunek niezbędny dla pozytywnej rekomendacji uznaje wykazanie wyższości w zakresie efektywności klinicznej wobec najlepszej, dostępnej kombinacji radioterapii i chemioterapii.
--	--

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Erbitux, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990035922 - [redacted] Erbitux, 1 fiolka a 100 ml, kod EAN 5909990035946 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1057.0 Cetuximab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca zaproponował RSS [redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie – wnioskowany (uzgodniony) program lekowy

Program lekowy	„Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”
Dawkowanie	[redacted] 4. [redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[Redacted] 3)
Monitorowanie leczenia	[Redacted] 2)
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted] 5)

W tabeli poniżej przedstawiono główne różnice (kryteria kwalifikacji i wykluczenia) pomiędzy wnioskowanym uzgodnionym programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)” oraz aktualnie funkcjonującym „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”.

Tabela 6. Główne różnice pomiędzy wnioskowanym programem, a zakresem aktualnie funkcjonującego programu lekowego

	WNIOSKOWANY PROGRAM LEKOWY	AKTUALNY PROGRAM LEKOWY (Załącznik B.52. do Obwieszczenie Ministra Zdrowia)
Program lekowy	„Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”	„Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]	<ol style="list-style-type: none"> 1) do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z potwierdzeniem histologicznego rozpoznania płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (lokalizacja – ustna część gardła, krtaniowa część gardła lub krtań) ustalonego na podstawie badania materiału uzyskanego przez biopsję wycinkową ogniska pierwotnego nowotworu lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych; 2) potwierdzenie zaawansowania w stopniach III lub IV (z wyłączeniem stopnia T1N1 i wykluczeniem obecności przerzutów w odległych narządach) ustalone na podstawie badania przedmiotowego i badań obrazowych; 3) wykluczenie stosowania uprzedniego leczenia przyczynowego z wyłączeniem chirurgicznej biopsji wycinkowej; 4) potwierdzenie możliwości obiektywnej oceny zaawansowania miejscowego i regionalnego na podstawie badania przedmiotowego (w tym – fiberoskopia) oraz badania komputerowej tomografii (TK) lub magnetycznego rezonansu (MR) z wykluczeniem nacieku chrząstki tarczowatej lub kości żuchwy lub skóry; 5) wykluczenie obecności przerzutów odległych przynajmniej na podstawie rentgenografii klatki piersiowej w dwóch projekcjach i ultrasonografii jamy brzusznej; 6) potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny (...), 7) potwierdzenie sprawności w stopniu 0 lub 1 według klasyfikacji WHO; (...)
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nasilonej reakcji infuzyjnej po podaniu cetuksymabu; 2) wystąpienie wysypki trądzikopodobnej o przynajmniej 3 stopniu nasilenia po raz czwarty z kolei lub brak zmniejszenia się nasilenia wysypki do 2 stopnia w okresie przerwy w podawaniu leku; 3) definitywne przerwanie napromieniania z jakichkolwiek przyczyn; 4) wystąpienie nasilonych odczynów popromiennych lub powłkań ogólnoustrojowych skutkujące dłuższą niż 2 tygodnie przerwą w napromienieniu. 5) [Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do nowej grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C00-C10 i C14 – nowotwory złośliwe głowy i szyi

- 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
- C14 Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła

Epidemiologia

Wg zaleceń PUO/PTOK 2013 (aktualizacja w 2014 r.) w Polsce nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych, w tym ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet. W ostatnich latach występuje rocznie około 6 000 nowych zachorowań i 3 800 zgonów z powodu omawianych nowotworów.

Raki narządów głowy i szyi najczęściej występują u osób po 45. roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, charakteryzujący się występowaniem dwóch szczytów zachorowalności: pomiędzy 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Etiologia

Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym (inne czynniki to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, niedostateczna higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych, np. przez źle dopasowane protezy stomatologiczne).

W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy — zakażenie wirusem Epsteina-Barr występuje u 70–90% chorych na raka nosowej części gardła, a wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, human papilloma virus), szczególnie typu 16, stanowi czynnik przyczynowy niektórych nowotworów (przede wszystkim raka ustnej części gardła, rzadziej raka jamy ustnej i krtani).

Ryzyko

Chorzy na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu, szacowanym na prawie 2% rocznie i na 36% w ciągu 20 lat — ryzyko jest spowodowane ekspozycją na wspólne czynniki kancerogenne (przede wszystkim dym tytoniowy). Drugie nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtani) lub górnym odcinku przewodu

pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk), co należy uwzględniać w trakcie badań kontrolnych po zakończeniu leczenia z powodu pierwszego nowotworu.

Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne, najczęściej: mutacje genów supresorowych (np. TP53), sekwencje mikrosatelitarne (mutacje genów mismatch repair odpowiedzialnych za naprawę DNA), ekspresja, nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, epidermal growth factor receptor) i innych z rodziny HER, czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, vascular endothelial growth factor) i odpowiednich receptorów oraz amplifikacja niektórych onkogenów (np. BCL-1 czy INT-2). Aktywacja szlaków sygnałowych związanych z czynnikami wzrostu lub ich receptorami skutkuje nasileniem proliferacji i migracji komórek nowotworowych, hamowaniem mechanizmów apoptozy, przyspieszeniem neoangiogenezy oraz stymulowaniem tworzenia przerzutów z efektem klinicznym w postaci progresji nowotworu oraz indukcji oporności na napromienianie i chemioterapię.

Diagnostyka

Ocena patomorfologiczna

Okolo 90% nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych stanowią raki płaskonabłonkowe, które wywodzą się z nierogowaciejącego nabłonka wielowarstwowego płaskiego (płaskonabłonkowe raki głowy i szyi). Raki płaskonabłonkowe rozwijają się na podłożu stanów przedrakowych (zmiany morfologiczne związane ze zwiększonym ryzykiem powstania nowotworu złośliwego). Metaplasja płaskonabłonkowa może towarzyszyć zmianom regeneracyjnym i polega na zastąpieniu nabłonka charakterystycznego dla określonego miejsca wielowarstwowym nabłonkiem płaskim. Dysplazja polega na powstawaniu zaburzeń w dojrzewaniu nabłonka i można ją ocenić stopniem zależnym od zajęcia nabłonka (niewielki — 1/3 głębokiej warstwy, średni — 2/3 dolne, znaczny — również warstwa powierzchniowa). Przemiana nowotworowa jest procesem wieloletnim, a wczesne etapy mogą być odwracalne. Stany przedrakowe krtani mają charakter zmian błony śluzowej widocznych w laryngoskopii pośredniej — białawe (leukoplakia) lub biało-szare plamy (modzelowatość, pachydermia), rogowacenie (keratosis) lub nadmierne rogowacenie (hyperkeratosis). Istotą procesu patologicznego nie jest — dostrzegalne gołym okiem — przebarwienie koloru błony śluzowej, ale możliwość zmian dysplastycznych w komórkach położonych w głębszych warstwach. Do typowych zmian przedrakowych w jamie ustnej należą leukoplakia, erytroplakia i liszaj płaski.

W obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła najczęściej występują raki płaskonabłonkowe wysoko lub średnio zróżnicowane (stopnie G1 i G2). W zakresie ustnej części gardła (szczególnie okolice migdałków i łuków podniebiennych oraz podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła) większy jest udział raków płaskonabłonkowych nisko zróżnicowanych (stopień G3) oraz niezróżnicowanych. W nosowej części gardła i jamie nosa zdecydowanie częściej niż w innych okolicach występują raki nisko zróżnicowane nierogowaciejące oraz raki niezróżnicowane — określane w obecnej klasyfikacji mianem grupy II i III według World Health Organization (WHO), a według dawnej klasyfikacji nazywane rakami z komórek przejściowych (transitional cell carcinoma) oraz z nabłonka naczyń chłonnych (lymphoepithelioma).

Stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle względnie powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują względnie rzadko (10-20%).

Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (do 40%). Charakterystyczną cechą raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka wrażliwość na napromienianie i CTH (szczególnie raki nosowej części gardła).

W regionie głowy i szyi występują również raki gruczołowe, które wywodzą się z nabłonka gruczołowego ślinianek. Są one najczęstszymi nowotworami złośliwymi dużych i małych gruczołów ślinowych. Sporadycznie w regionie głowy i szyi występują raki drobnokomórkowe pochodzenia neuroendokrynnego, a także raki skóry typu Merkla.

Rozpoznanie patomorfologiczne nowotworu narządów głowy i szyi opiera się na ocenie biopsji wycinkowej pobranej — najlepiej — z ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionego węzła chłonnego. Ocena cytologiczna materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) jest niewystarczająca dla ustalenia rozpoznania pierwotnego. Wyjątek stanowią nowotwory dużych gruczołów ślinowych, w przypadku których wyjściowym leczeniem jest zawsze zabieg operacyjny.

Ocena zaawansowania

Przed rozpoczęciem leczenia należy określić szczegółowo zasięg nowotworu (u chorych leczonych chirurgicznie dokonuje się ostatecznej oceny na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek). Ocena stopnia zaawansowania pozwala dokonać wyboru najlepszej taktyki leczenia i wiarygodnie określić wyniki. Ocena jest

również niezbędna podczas opracowań porównawczych. Diagnostyka zawsze obejmuje szczegółowe badanie przedmiotowe ogólne i laryngologiczne (w tym — wzniernikowanie bezpośrednie). Diagnostyka obrazowa — zwykle komputerowa tomografia (KT), ale nierzadko również magnetyczny rezonans (MR) i ultrasonografia (USG) — jest niezbędna w przypadku guzów głębiej położonych i trudno dostępnych w bezpośrednim badaniu oraz wszystkich nowotworów o zaawansowaniu T2–4 lub z zajęciem węzłów chłonnych (cecha N+). Konieczne jest wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego, nowotworu dróg oddechowych, które obejmują zwykle rentgenografię (RTG) klatki piersiowej w 2 projekcjach i USG jamy brzusznej. U chorych kwalifikowanych do leczenia radykalnego w nowotworach miejscowo zaawansowanych (III–IV stopień zaawansowania klinicznego) przydatne jest wykonanie badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, positron emission tomography).

W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM, tumor-node-metastasis) i patomorfologicznego (pTNM) rekomendowaną przez Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC), której ostatnią modyfikację (TNM 7) przeprowadzono w latach 2008–2009 (tabele poniżej). Ocenę według klasyfikacji pTNM można przeprowadzić jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M. Cechę pN0 można określić, jeśli w usuniętym materiale po zabiegu selektywnym (grupy I, II, III węzłów chłonnych szyi) znaleziono przynajmniej 6 węzłów chłonnych. W przypadku usunięcia wszystkich grup (grupy I–V) węzłów chłonnych szyi typu CND (comprehensive neck dissection), dawniej MRND (modified radical neck dissection), lub radykalnej limfadenektomii (RND, radical neck dissection) określenie cechy pN powinno się opierać na ocenie przynajmniej 10 węzłów chłonnych. Usuwane węzły chłonne powinny być w czasie zabiegu wyraźnie oznakowane w celu ustalenia lokalizacji przerzutów.

Tabela 7. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku)

Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego — cecha T
<p>Wspólne dla wszystkich lokalizacji</p> <p>Tx — guz pierwotny nie może być oceniony</p> <p>T0 — brak klinicznych cech guza pierwotnego</p> <p>Tis — rak <i>in situ</i></p>
<p>Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła</p> <p>T1 — guz o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze</p> <p>T2 — guz o średnicy > 2 cm, ale ≤ 4 cm w największym wymiarze</p> <p>T3 — guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze</p> <p>T4</p> <p>T4a — Wargi: guz nacieka warstwę korową kości, nerw zębodołowy dolny, dno jamy ustnej lub skórę twarzy (np. podbródka lub nosa) W przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4</p> <p>T4a — Jama ustna: guz nacieka warstwę korową kości, głębokie (zewnątrzne) mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebiennie-językowy i rylcowo-językowy), zatokę szczękową, skórę twarzy</p> <p>T4a — Ustna część gardła: guz nacieka krtań, głębokie/zewnątrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę</p> <p>T4b — Rak wargi i jamy ustnej: guz nacieka przestrzeń żwaczy, wyrostki skrzydłowe albo podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną</p> <p>T4b — Rak ustnej części gardła: guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną</p>
Ocena węzłów chłonnych szyi — cecha N
<p>Wspólne dla wszystkich lokalizacji</p> <p>Nx — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione</p> <p>N0 — brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych</p>
<p>Wszystkie lokalizacje raka, z wyjątkiem nosowej części gardła</p> <p>N1 — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiagający w największym wymiarze < 3 cm</p> <p>N2 — przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:</p> <p>N2a — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiagający w największym wymiarze > 3 cm, ale < 6 cm</p> <p>N2b — przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm</p> <p>N2c — przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm</p>

N3 — przerzuty do węzłów chłonnych osiągające w największym wymiarze > 6 cm
Ocena przerzutów w odległych narządach — cecha M
Wspólne dla wszystkich lokalizacji Mx — przerzuty odległe nie są ocenione M0 — przerzuty odległe nieobecne M1 — przerzuty odległe obecne

Tabela 8. Grupy stopni 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

Leczenie

Ogólne zasady leczenia radykalnego

Wybór metody leczenia wiąże się z czynnikami zależnymi od nowotworu [umiejscowienie i zaawansowanie kliniczne oraz zróżnicowanie histologiczne] i od chorego (wiek, stopień sprawności, choroby towarzyszące, stan odżywienia). Molekularna charakterystyka nowotworu ma potencjalnie istotne znaczenie rokownicze, ale obecnie nie jest uwzględniana w wyborze postępowania. Znaczącą rolę odgrywają natomiast czynniki organizacyjne, doświadczenie ośrodka, oczekiwania i preferencje chorego.

Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II: cT1–2N0) są leczenie chirurgiczne lub radioterapia (RTH). Często stosuje się kojarzenie obu metod (zawsze w sekwencji zabieg operacyjny–RTH). U chorych w stopniu zaawansowania I–II odsetek trwałych wyleczeń, zależnie od lokalizacji, wynosi 60–90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych (stopnie III–IV: cT3–4 i/lub N1–3) — z wyjątkiem części przypadków raka głośni — wyniki leczenia z zastosowaniem RTH i/lub chirurgii są znacznie gorsze (odsetek niepowodzeń miejscowych > 60% i wyższe ryzyko przerzutów w narządach odległych), co uzasadnia wprowadzenie do praktyki klinicznej — na podstawie dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności — jednoczesnej chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny. Chemioradioterapii poddaje się chorych na raka narządów głowy i szyi w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach postępowania oszczędzającego (obecnie preferowane, jako alternatywa dla okaleczających zabiegów chirurgicznych). Metodę tę stosuje się także w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym.

Radioterapia

W RTH o założeniu radykalnym (wyłączna lub kojarzona z CTH) standardowo stosuje się frakcjonowanie konwencjonalne. W ciągu ostatnich kilkunastu lat techniki radykalnej RTH chorych na raka narządów głowy i szyi uległy zasadniczym zmianom — obecnie rutynowo stosuje się RTH konformalną, opartą na trójwymiarowym

planowaniu i realizacji leczenia, co umożliwi bezpieczne podanie wysokiej i jednorodnej dawki w objętości napromienianej z względną ochroną tkanek prawidłowych.

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

Leczenie chirurgiczne

Podstawową zasadą jest doszczędność wycięcia przy możliwie najmniejszym okaleczeniu fizycznym i czynnościowym. Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie guza pierwotnego z marginesem przynajmniej 5 mm zdrowej tkanki w ocenie histologicznej (z wyjątkiem laserowej mikrochirurgii raka krtani i języka, w przypadku której zostawia się mniejsze marginesy). Często niezbędnym elementem postępowania chirurgicznego jest wycięcie układu chłonnego szyi, które jest wskazane zawsze w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych i leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego (standard — CND, dawniej MRND).

Wyłączne leczenie chirurgiczne jest stosowane w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0, rzadziej T2N0) zlokalizowanych w jamie ustnej, na wardze dolnej oraz — alternatywnie dla RTH — w raku krtani. Resekcja jest metodą leczenia z wyboru w rakach gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania) oraz w zaawansowanych nowotworach jamy ustnej. Leczenie chirurgiczne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani, jeżeli nie ma możliwości leczenia zachowawczego oszczędzającego narząd. W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), mimo wczesnego zaawansowania, resekcja jest zwykle uzupełniana napromienianiem. Uzupełniającą RTH stosuje się rutynowo u chorych z bardziej zaawansowanymi nowotworami, a o kwalifikacji decyduje ostateczny wynik badania histologicznego.

Jednoczesna chemioterapia i radioterapia

Niezadowalające wyniki uzyskiwane u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki narządów głowy i szyi przyczyniły się do podjęcia prób frakcjonowania niekonwencjonalnego dawki napromieniania oraz kojarzenia RTH i CTH. Jednoczesna CRTH jest standardowym postępowaniem u chorych na płaskonabłonkowe raki nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w III i IV stopniu zaawansowania u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji. Jest również zalecaną metodą leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani i krtaniowej części gardła.

Rutynowo RTH jest kojarzona ze stosowaniem cisplatyny w dawce 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22. i 43. lub w dawce 35–40 mg/m² podawanej co tydzień. Niekiedy stosuje się cisplatynę w niższych dawkach cotygodniowych, co nie jest poparte dowodami o najwyższym stopniu wiarygodności (oczekiwana korzyść dotyczy tylko zmniejszenia ryzyka występowania nudności i/lub wymiotów). W przypadku napromieniania z przyspieszonym frakcjonowaniem lub stosowanego w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego cisplatyna jest stosowana 2-krotnie, w dawce 100 mg/m², w 1. i 22. dniu RTH. W przypadku masywnych zmian w węzłach chłonnych, których regresja w trakcie napromieniania może utrudniać prawidłową realizację pierwotnego planu RTH, można rozważyć przed jednoczesną CRTH wstępne zastosowanie 2-3 cykli indukcyjnej CTH według schematu PF (cisplatyna i fluorouracyl) lub TPF (docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl).

Ostatnio kojarzy się także tradycyjne metody z leczeniem ukierunkowanym molekularnie (tzw. terapie celowane), np. **cetuksymabem**, który został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z RTH u chorych z przeciwwskazaniami do CRTH.

Źródło: PUO/PTOK 2014

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane KRN

Tabela 9. Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi w Polsce do 2016 roku, dane KRN

ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016
C00 Nowotwór złośliwy wargi	411	372	388	412	362
C01 Nowotwór złośliwy nasady języka	169	217	238	234	233
C02 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	455	471	503	562	590

C03 Nowotwór złośliwy dziąsła	134	130	160	165	165
C04 Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	392	368	490	494	509
C05 Nowotwór złośliwy podniebienia	124	151	163	173	172
C06 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	209	208	201	218	221
C07 Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	255	296	372	347	291
C08 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	99	104	106	104	97
C09 Nowotwór złośliwy migdałka	519	543	600	602	654
C10 Nowotwór złośliwy części ustnej gardła	273	301	283	279	292
C14 Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	168	165	148	95	85

Źródło: dane Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

Tabela 10. Umieralność na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi w Polsce do 2016 roku, dane KRN

ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016
C00 Nowotwór złośliwy wargi	91	101	89	172	145
C01 Nowotwór złośliwy nasady języka	162	166	194	213	187
C02 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	236	277	327	331	348
C03 Nowotwór złośliwy dziąsła	34	36	47	53	72
C04 Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	328	337	354	350	387
C05 Nowotwór złośliwy podniebienia	69	70	85	84	66
C06 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	131	113	110	136	119
C07 Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	133	150	169	160	158
C08 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	69	62	61	58	42
C09 Nowotwór złośliwy migdałka	257	285	296	306	338
C10 Nowotwór złośliwy części ustnej gardła	185	238	190	222	208
C14 Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	320	238	335	255	198

Źródło: dane Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

Dane NFZ

Informacje uzyskane z NFZ pismem znak DGL.4450.26.2019 przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14 (z rozszerzeniami) określone u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące w latach 2014 – 2018 (z podziałem na lata) w rozbiu na poszczególne rozpoznania

ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018*
C00 Nowotwór złośliwy wargi	2 502	2 501	2 391	2 625	2 048
C01 Nowotwór złośliwy nasady języka	2 361	2 247	2 242	2 135	1 902
C02 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	3 155	3 085	3 225	3 538	3 143
C03 Nowotwór złośliwy dziąsła	1 016	1 009	1 043	999	909
C04 Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	2 793	2 841	2 927	2 958	2 831
C05 Nowotwór złośliwy podniebienia	1 257	1 196	1 238	1 226	1 139
C06 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	1 859	1 732	1 851	1 947	1 851
C07 Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	2 329	2 448	2 462	2 374	2 113

C08 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	1 189	(-)	1 195	(-)	998
C09 Nowotwór złośliwy migdałka	(-)	3 512	3 761	3 892	3 800
C10 Nowotwór złośliwy części ustnej gardła	3 169	(-)	2 880	(-)	2 436
C14 Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	(-)	(-)	(-)	(-)	1 265
Łącznie	20 914	20 903	21 172	21 572	20 800

* - dane za rok 2018 obejmują miesiące I – X

(-) – NFZ nie mógł wygenerować danych z uwagi na przeciążenie systemów informatycznych

[dane wygenerowane zostały z systemu informatycznego NFZ w dn. 29/01/2019 – 5/2/2019]

Powyższe dane otrzymane od NFZ odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14 bez rozróżnienia linii leczenia.

Aktualnie cetuksymab jest podawany pacjentom w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”. Kryteria kwalifikacji do aktualnie finansowanego programu lekowego są rozbieżne z kryteriami wnioskowanego programu (szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 3.1.2.2. *Wnioskowane wskazanie niniejszej AWA*).

Tabela 12. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C01, C05, C09, C10 (z rozszerzeniami) określone u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące leczonych w ramach programu lekowego B.52 w latach 2014 – 2018 (z podziałem na lata) w rozbiu na poszczególne rozpoznania

ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018*
C01 Nowotwór złośliwy nasady języka	9	5	5	5	4
C05 Nowotwór złośliwy podniebienia	5	-	2	2	3
C09 Nowotwór złośliwy migdałka	23	19	29	24	14
C10 Nowotwór złośliwy części ustnej gardła	5	9	11	12	4
Łącznie	42	33	45	41	25

* - dane za rok 2018 obejmują miesiące I – X

[dane wygenerowane zostały z systemu informatycznego NFZ w dn. 29/01/2019 – 5/2/2019]

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie, które nie zostały dopuszczone do dalszych prac decyzją Prezesa AOTMiT.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM).

Wyszukiwanie przeprowadzono 30-31.01.2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2014 (Polska)</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-godzinnego 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 wyłącznie chemioterapią u chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi.</p> <p>Sila zaleceń nieokreślona.</p>
<p>EHNS-ESMO-ESTRO 2010 (Europa)</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. <i>fit</i>) jest terapia kombinowana, złożona z cetuksymabu, cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu [II, A].</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 (jakość) dowodów: I - dowody uzyskane z metaanalizy wielu, dobrze zaprojektowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Randomizowane badania z niskim ryzykiem błędu; II - dowody uzyskane z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego.</p> <p>Poziom (siła) rekomendacji: A - dowody na poziomie I lub spójne wnioski z wielu badań typu II, III lub IV.</p>
<p>SEOM 2017 (Hiszpania)</p>	<p>W pierwszej kolejności wielodyscyplinarny zespół powinien ocenić możliwość zastosowania chirurgii ratującej lub ponownego napromieniowania z lub bez chemioterapii/cetuksymabu.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu – choroba przerzutowa lub nawracająca</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 + cetuksymab).</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 lokoregionalnej</p> <p>(a) Pacjenci z postępującą chorobą ponad 6 miesięcy po leczeniu lokoregionalnym 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 wydają się największe.</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: A - Dobry dowód na poparcie zalecenia użycia B - Umiarkowane dowody na poparcie zalecenia użycia</p>

	<p>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>NCCN 2018 (USA)</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><i>leczenie loko-regionalnych nawrotów u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni radioterapią:</i> operacja lub chemoterapia/radioterapia, u pacjentów, u których jest możliwość resekcji (siła zalecenia: 2A); u pacjentów z nieresekcyjnym nowotworem: standardowa terapia w zależności od stopnia sprawności pacjenta:</p> <p>PS 0-1 jednoczesna terapia systemowa/radioterapia lub chemioterapia indukcyjna (siła zalecenia: 3) a następnie radioterapia bądź chemioterapia/radioterapia;</p> <p>PS 2 ostateczna radioterapia \pm jednoczesna chemioterapia (siła zalecenia: 2A);</p> <p>PS 3 paliatywna radioterapia lub monochemioterapia lub najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>, siła zalecenia: 2A);</p> <p><i>leczenie loko-regionalnych nawrotów u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni radioterapią:</i> operacja lub chemoterapia/radioterapia, u pacjentów, u których jest możliwość resekcji (siła zalecenia: 2A); u pacjentów z nieresekcyjnym nowotworem: powtórna radioterapia \pm chemioterapia lub chemioterapia, taka jak przy przerzutach odległych lub najlepsze leczenie objawowe (BSC) (siła zalecenia: 2A);</p> <p><i>leczenie odległych przerzutów:</i> terapia w zależności od stopnia sprawności pacjenta:</p> <p>PS 0-1 chemioterapia złożona (m.in. związku platyny + 5-fluorouracyl + cetuksymab [siła zalecenia 1]) lub monochemioterapia lub leczenie operacyjne lub radioterapia u pacjentów z niewielką liczbą przerzutów;</p> <p>PS 2 monochemioterapia lub najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>, siła zalecenia: 2A);</p> <p>PS 3 najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>, siła zalecenia: 2A).</p> <p>Kategorie (jakość) dowodów: kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN.</p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **EHNS** – European Head & Neck Society; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **ESTRO** – European Society for Radiotherapy & Oncology; **SEOM** – Spanish Society of Medical Oncology; **NICE** – National Comprehensive Cancer Network; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network

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;
- **opcją terapeutyczną I linii dla pacjentów w dobrym stanie jest terapia złożona z cetuksymabu, cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu, zaś u pacjentów, u których terapia złożona nie może być stosowana zalecana jest monoterapia;**
- pacjenci charakteryzujący się gorszym stopniem sprawności powinni zostać objęci najlepszym leczeniem objawowym (ang. *best supportive care*).

Oprócz preparatów wymienionych jako I liniowa terapia stosuje się także schematy złożone z cisplatyny i fluorouracylu bądź cisplatyny i paklitakselu, taksany (taksoidy), metotreksat, ifosfamid, bleomycynę i fluorouracyl. U większości chorych celem terapii jest jedynie uzyskanie poprawy jakości życia, wydłużenie czasu życia jest możliwe jedynie w części przypadków.

Zidentyfikowane wytyczne (EHNS-ESMO-ESTRO 2010, NCCN 2018, SEOM 2017) zalecają stosowanie cetuksymabu w połączeniu ze związkami platyny i 5-fluorouracylem w I linii leczenia chorych w dobrym stanie, szczególnie gdy obecne są przerzuty odległe.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie, które nie zostały dopuszczone do dalszych prac decyzją Prezesa AOTMiT.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. obecnie zaawansowanym raku płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi ze środków publicznych w Polsce finansowane są:

- **w ramach programu lekowego:**
 - „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)” – cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią;
- **w ramach chemioterapii:** bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych w katalogu chemioterapii przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w katalogu chemioterapii w zaawansowanym raku płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
Bleomycyna	Bleomedac	1003.0, Bleomycinum	bezpłatne
Karboplatyna	Carbomedac	1005.0, Carboplatinum	bezpłatne
	Carboplatin – Ebewe		
	Carboplatin Accord		
	Carboplatin Pfizer		
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe	1008.0, Cisplatinum	bezpłatne
	Cisplatinum Accord		
Cyklofosfamid	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	bezpłatne
		1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	
Dakarbazyna	Detimedac	1012.0, Dacarbazinum	bezpłatne
Docetaksel	Docetaxel - Ebewe	1013.0, Docetaxelum	bezpłatne
	Docetaxel Accord		
Doksorubicyna	Adr blastina PFS	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatne
	Doxorubicin – Ebewe		
	Doxorubicinum Accord		
Etopozyd	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpłatne
	Etoposid Actavis		
	Etopozyd Accord		
Fluorouracyl	5 Fluorouracil - Ebewe	1018.0, Fluorouracilum	bezpłatne
	Fluorouracil medac		
	Fluorouracil Accord		
Ifosfamid	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatne

Metotreksat	Methotrexat – Ebewe	1028.2, Methotrexatum inj.	bezpłatne
		1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi	1032.0, Paclitaxelum	bezpłatne
	Paclitaxel-Ebewe		
	Paclitaxelum Accord		
	Sindaxel		
Winkrystyna	Vincristine Teva	1041.0, Vincristinum	bezpłatne
VINOURELBINUM	Navelbine	1042.2, Vinorelbinum p.o.	bezpłatne
	Navirel	1042.1, Vinorelbinum inj	
	Neocitec		
	Vinorelbine Accord		

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Schemat chemioterapii obejmujący związki platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz fluorouracyl	<i>„Leki zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, a także refundowane obecnie w Polsce.”</i>	Wybór zasadny.

W przypadku leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami (w tym w populacji zgodnej z kryteriami włączenia określonymi przez wnioskowany program lekowy) komparatorem dla terapii złożonej z cetuksymabu oraz związków platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) i 5-fluorouracylu jest chemioterapia składająca się ze związków platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) oraz 5-fluorouracylu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18. roku życia) z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi [redacted] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, [redacted].	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.	–
Interwencja	cetuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu; początkowa dawka cetuksymabu wynosi 400 mg/m ² podawane dożylnie; kolejne dawki wynoszą 250 mg/m ² podawane co 7 dni; cisplatyna w dawce 100 mg/m ² lub karboplatyna AUC5 w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w dawce 1000 mg/m ² przez 4 dni; cykle podawane co 3 tygodnie; okres zastosowania chemioterapii – do 6 cykli.	cetuksymab, związki platyny lub 5-fluorouracyl podawane w innej dawce niż wskazana we wnioskowanym programie lekowym; cetuksymab podawany jedynie w skojarzeniu ze związkami platyny, brak 5-fluorouracylu; cetuksymab stosowany w obu grupach: zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.	–
Komparatory	chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu; cisplatyna w dawce 100 mg/m ² lub karboplatyna AUC5 w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w dawce 1000 mg/m ² przez 4 dni; cykle podawane co 3 tygodnie; okres zastosowania chemioterapii – do 6 cykli.	związki platyny lub 5-fluorouracyl podawane w innej dawce niż wskazana we wnioskowanym programie lekowym.	–
Punkty końcowe	w zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. overall survival); • przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); • kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna); • czas do niepowodzenia leczenia; • czas trwania odpowiedzi; • ocena jakości życia; w zakresie tolerancji i bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane. 	wyniki będące efektem modelowania (a nie obserwacji); wyniki inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	–
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.	–

		<p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>	
--	--	--	--

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library,
- U.S. National Library of Medicine www.clinicaltrials.gov,
- EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dnia 21.08.2018 r. (aktualizacja w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych: 24.01.2019 r.). W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy (poprawione w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych) zostało przeprowadzone prawidłowo.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu wyłącznie w populacji zdefiniowanej przez wnioskowany program lekowy.

Zidentyfikowano jedno badanie – **badanie EXTREME** (do którego zidentyfikowano 3 publikacje):

- Vermorken 2008 – główna publikacja;
- Mesia 2010 – publikacja zawierająca wyniki dotyczące oceny jakości życia;
- Rivera 2009 – publikacja zawierająca ogólne informacje dotyczące badania EXTREME, w tym wyniki raportowane w głównej publikacji Vermorken 2008.)

oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w porównaniu do wskazanego powyżej schematu w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami (r/m SCCHN), a więc w **populacji szerszej, niż zdefiniowana przez wnioskowany program lekowy**.

Do badania zakwalifikowano 442 pacjentów:

- 222 pacjentów do grupy otrzymującej cetuksymab + związku platyny (cisplatynę otrzymało 149 pacjentów, w trakcie przyjmowania leczenia 10% pacjentów otrzymujących cisplatynę nie tolerowało powyższego związku, z tego względu zmieniono im leczenie na karboplatynę) + 5-fluorouracyl; 3 pacjentów z grupy cetuksymab + związku platyny + 5-fluorouracyl nie otrzymało żadnego leczenia;
- 220 pacjentów do grupy otrzymującej chemioterapię złożoną ze związków platyny (cisplatynę otrzymało 135 pacjentów, w trakcie przyjmowania leczenia 15% pacjentów otrzymujących cisplatynę nie tolerowało powyższego związku, z tego względu zmieniono im leczenie na karboplatynę) + 5-fluorouracyl; 5 pacjentów z grupy związku platyny + 5-fluorouracyl nie otrzymało żadnego leczenia.

Pacjenci otrzymywali maksymalnie 6 cykli chemioterapii. Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed stwierdzeniem progresji choroby pozostawali w badaniu, a ich kontrole odbywały się co 6 tygodni, aż do momentu stwierdzenia progresji. Po maksymalnie 6 cyklach chemioterapii, pacjenci z grupy cetuksymabu, którzy wykazywali co najmniej stabilną chorobę, otrzymywali cetuksymab w monoterapii, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksycznych. Pacjenci z grupy samej chemioterapii, po maksymalnie 6 cyklach, nie otrzymywali dalej żadnego aktywnego leczenia, lecz byli obserwowani do czasu progresji choroby.

Pacjenci w grupie cetuksymabu otrzymali 5 cykli chemioterapii (mediana), natomiast pacjenci otrzymujący wyłącznie chemioterapię otrzymali jej 4 cykle (mediana).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	<p align="center">Badanie EXTREME <u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>
<p align="center">Metodyka</p>	<p>Typ badania: Randomizowane, kontrolowane aktywnie, niezaślepienie badanie wieloośrodkowe (81 ośrodków w Europie). Zaślepienie: brak (badanie niezaślepienie) Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Czas obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa cetuksymabu: 19,1 msc. (mediana); grupa chemioterapii: 18,2 msc. (mediana); <p>w przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalny okres obserwacji założony w badaniu (którzy wciąż żyli po 12 marca 2007), minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9 miesiący, a maksymalny 26,0 miesiący. Badanie trwało do zaobserwowania progresji bądź do śmierci. Stwierdzenie progresji oznaczało zakończenie udziału w aktywnej części badania, ale pacjenci wciąż podlegali kontroli co 3 miesiące. Datą przerwania obserwacji (ang. <i>data cut-off point</i>) był 12 marca 2007;</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> cetuksymab (dawka początkowa 400 mg/m² p.c. w ciągu 2 h, dawki kolejne 250 mg/m² p.c. w ciągu 1 h, wlew dożylny) co tydzień + cisplatyna (100 mg/m² p.c., 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m² p.c. przez 4 dni) co 3 tygodnie; cisplatyna (100 mg/m² p.c., 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m² p.c. przez 4 dni) co 3 tygodnie. <p>Pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 6 cykli chemioterapii. Pacjenci w grupie cetuksymabu, u których choroba była co najmniej stabilna, otrzymywali następnie cetuksymab w monoterapii, pacjenci w grupie kontrolnej nie otrzymywali żadnego aktywnego leczenia.</p>
<p align="center">Populacja</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; histologicznie bądź cytologicznie potwierdzony rak głowy i szyi nawracający lub z przerzutami; dyskwalifikacja do terapii miejscowej; ≥1 zmiana patologiczna dwuwymiarowo mierzalna w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym; ≥70 w skali Karnofsky'ego; dostateczne funkcjonowanie hematologiczne oraz nerek i wątroby; dostępna tkanka nowotworowa w celu analizy ekspresji EGFR. <p>Dodatkowe kryteria włączenia przedstawione w protokole zamieszczonym na stronie Clinicaltrialsregister.eu. [EU Clinical Trials Register]:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie skutecznej antykoncepcji (zarówno u kobiet, jak i mężczyzn), w przypadku istnienia ryzyka poczęcia; prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: neutrofile ≥ 1500/mm³, liczba płytek krwi ≥100000/mm³ i hemoglobina ≥9 g/dl; prawidłowa czynność wątroby: stężenie bilirubiny całkowitej ≤2-krotnej wartości górnej granicy normy; aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej ≤2-krotnej wartości górnej granicy normy; potwierdzenie prawidłowej czynności nerek: klirens kreatyniny >60 ml/min. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zabieg chirurgiczny bądź radioterapia (w ciągu ostatnich 4 tygodni); chemioterapia systemowa (z wyjątkiem sytuacji, gdy była ona częścią wieloelementowego leczenia choroby w miejscowym zaawansowaniu i została zakończona wcześniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania); rak nosogardzieli; inne terapie przeciwnowotworowe. <p>Dodatkowe kryteria włączenia przedstawione w protokole zamieszczonym na stronie Clinicaltrialsregister.eu. [EU Clinical Trials Register]:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne zakażenie, w tym aktywna gruźlica lub zakażenie wirusem HIV; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe ≥180 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 130 mmHg w warunkach spoczynkowych; ciąża lub okres laktacyjny; jednoczesne stosowanie immunoterapii lub terapii hormonalnej w leczeniu nowotworów; istotna klinicznie choroba wieńcowa lub zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub wysokie ryzyko niekontrolowanej arytmii lub niekontrolowanej niewydolności serca; stan medyczny bądź psychiczny uniemożliwiający pacjentowi ukończenie badania, bądź wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu; uzależnienie od leków (z wyjątkiem nadużywania alkoholu); uczulenie na jakąkolwiek substancję podawaną w ramach badania; uprzednie leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych lub innych inhibitorów transdukcji sygnału lub terapii celowanych EGFR;

	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany wcześniej lub obecnie inny typ raka płaskonabłonkowego; • dowody na zdiagnozowanie innego nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; • stosowanie któregośkolwiek z badanych leków w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania. <p>Liczba zrandomizowanych pacjentów (ITT) = 442</p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab + chemioterapia złożona: 222; • chemioterapia złożona: 220. <p>Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie (liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie prowadzące do wyłączenia z podstawowej części badania, czyli również progresja choroby) = 434</p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab + chemioterapia złożona: 215 (96,8%); • chemioterapia złożona: 219 (99,5%).
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS); • odpowiedź całkowita lub częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie; • kontrola choroby; • czas do niepowodzenia leczenia; • czas trwania odpowiedzi; • ocena jakości życia; • bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Tabela 18. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania EXTREME [Vermorken 2008, Tab. 1][^]

Cecha	EXTREME, n (%)	
	Grupa badana (CET+PLA+5-FU)	Grupa kontrolna (PLA+5-FU)
Liczba randomizowanych pacjentów (ITT)	222	220
Wiek [mediana]	56	57
Wiek	<65	183 (82%)
	≥65	39 (18%)
Mężczyźni, n (%)	197 (89%)	202 (92%)
KPS	mediana (IQR)	80 (80-90)
	≥80 n (%)	195 (88%)
Czas trwania choroby w miesiącach [mediana (IQR)]*	15,5 (10,3 – 27,0)	15,8 (9,5 – 33,5)
Pierwotne źródło nowotworu	część ustna gardła [n (%)]	80 (36%)
	część krtańniowa gardła [n (%)]	28 (13%)
	krtań [n (%)]	59 (27%)
	jama ustna [n (%)]	46 (21%)
	inne [n (%)]	9 (4%)
Zasięg choroby	Nawrót loko-regionalny	118 (53%)
	Przerzuty	104 (47%)
Udział komórek, dla których stwierdzono EGFR [n (%)]**	0	3/209 (1%)
	od 0 do 40	32/209 (15%)
	≥40	174/209 (83%)
	Brak danych	13/222 (6%)
Typ histologiczny [n (%)]	Wysoko zróżnicowany	80 (36%)
	Średnio zróżnicowany	28 (13%)
	Słabo zróżnicowany	59 (27%)
	Brak informacji	46 (21%)

KPS - ocena w skali Karnofskiego (ang. Karnofsky Performance Scale)

[^] Wartości procentowe mogą się nie sumować do 100 ze względu na zaokrąglenia.

* Czas trwania choroby jest to czas od wstępnej diagnozy do świadomej zgody








** Oceniono w grupie pacjentów, dla których były dostępne dane EGFR.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analizę oparto na jednym badaniu klinicznym (badanie EXTREME) zidentyfikowanym w przeglądzie systematycznym. Badanie EXTREME cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Przyczyną jest brak zaślepienia badaczy, jak i osób badanych. Niemniej należy zauważyć, że z uwagi na charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. przeżycie całkowite), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski płynące z obserwacji.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook

Ryzyko błędu systematycznego	Badanie EXTREME	Wyjaśnienie
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie 	Randomizację przeprowadzono przy użyciu scentralizowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz permutowanych bloków.
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie 	
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie 	Brak zaślepienia którejkolwiek ze stron biorących udział w badaniu.
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Wysokie 	
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie 	Główną przyczyną przerwania leczenia w obu grupach była progresja choroby. Stwierdzono identyczną liczbę zgonów w obu grupach. Pozostałe wymienione powody przerwania udziału w badaniu są zbliżone w obu grupach zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie 	Nie stwierdzono.
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie 	Nie stwierdzono.

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

„Analizę przeprowadzono w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne, bezpośrednio porównujące oceniane interwencje, dzięki czemu nie ma niepewności i ograniczeń związanych z koniecznością metaanalizy danych lub porównaniem pośrednim. Pewnego rodzaju ograniczeniem jest brak możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń i konieczność przyjęcia wartości z publikacji w przypadku wyników przedstawionych poprzez iloraz ryzyka (HR). Ograniczenie to jest typowe dla prac, w których wykorzystuje się tę miarę efektu i nie powinno mieć żadnego wpływu na wnioski analizy.

W zakresie większości ocenianych aspektów jakości życia nie podano parametrów zmienności, co uniemożliwiło analitykom samodzielne oszacowanie wartości p, w związku z czym przyjęto wyniki za autorami badania. Należy jednak zauważyć, że w związku z brakiem zaślepienia badania oraz naturą choroby (zaawansowany rak głowy i szyi) pomiar jakości życia ma znaczenie uzupełniające w stosunku do pozostałych punktów końcowych, takich jak OS.”

Ograniczenia dostępnych danych według wnioskodawcy:

- „niewielką liczbę badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa – zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT (EXTREME), spełniające kryteria włączenia do przeglądu; badanie to zostało zaprojektowane w sposób poprawny, przy wykorzystaniu odpowiednich technik randomizacji (scentralizowany interaktywny system odpowiedzi głosowej oraz permutowane bloki);
- różnice w kryteriach włączenia pacjentów do zidentyfikowanego badania i kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego - brak pełnej zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku; z drugiej strony, w oparciu o niepublikowane dane z badania EXTREME dostarczone przez wnioskodawcę, przeprowadzono dodatkową analizę dla populacji zgodnej z wnioskiem, której wyniki wskazują na wyższą korzyść zdrowotną w tej populacji (). Jednocześnie należy zauważyć, że rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek

badan klinicznych; różnice pomiędzy całą populacją objętą badaniem a populacją wnioskowaną dotyczą trzech parametrów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- fakt, że badanie EXTREME nie było zaślepienie, jednak z uwagi na charakter pierwszorzędownego punktu końcowego (OS), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski z obserwacji;
- fakt, że w badaniu EXTREME wybór stosowanego związku platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) zależał od decyzji badacza [REDACTED]; w badaniu EXTREME 1/3 pacjentów stosowała karboplatynę, która wiąże się z niższym wskaźnikiem odpowiedzi niż cisplatyna [Forastiere 1992]; różnica ta jednak nie powinna wpływać na wnioskowanie, gdyż obie badane grupy były dobrze zrównoważone w stosunku do liczby pacjentów przyjmujących karboplatynę (73 pacjentów z grupy cetuksymabu + chemioterapii i 85 z grupy samej chemioterapii stosowało karboplatynę; ponadto w trakcie leczenia 10% z grupy cetuksymabu i 15% pacjentów z grupy samej chemioterapii otrzymujących cisplatynę nie tolerowało powyższego związku, w związku z czym zmieniono im leczenie na karboplatynę);
- fakt, iż w badaniu EXTREME dopuszczona była modyfikacja dawek cetuksymabu oraz chemioterapii, jednak stopień przestrzegania zaleceń dotyczących schematu dawkowania zarówno cetuksymabu, jak i chemioterapii był wysoki (84% pacjentów z grupy cetuksymabu uzyskało względną intensywność dawki $\geq 80\%$);
- fakt, iż spośród 812 uzupełnionych kwestionariuszy, 60% zostało poddanych ocenie. Trudności w przeprowadzeniu oceny jakości życia są uzasadnione, biorąc pod uwagę ciężki stan pacjentów oraz wysokie ryzyko zgonu. Liczba dostępnych danych została też ograniczona przez brak możliwości przeprowadzenia oceny jakości życia na Węgrzech (n=43), Słowacji (n=4) i Ukrainie (n=34), co spowodowane było brakiem oficjalnych tłumaczeń kwestionariuszy (prawie 20% uczestników badania; 80% populacji ITT uzupełniło przynajmniej jeden kwestionariusz). Analiza przyczyn będących powodem brakujących danych końcowych (ang. monotone missing data) przeprowadzona przez autorów publikacji Mesia 2010 wykazała, zależność między gorszym ogólnym stanem zdrowia/jakością życia a większym prawdopodobieństwem przerwania udziału w tej części badania, przy czym nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi grupami. Wnioski te potwierdziła analiza mieszanej schematów (ang. pattern-mixture analysis). Ponadto, ocena jakości życia nie była obowiązkowa w badaniu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie klinicznej wnioskodawcy zidentyfikowano drobne błędy przy ekstrakcji danych.
- Po maksymalnie 6 cyklach chemioterapii, pacjenci z grupy cetuksymabu, którzy wykazywali co najmniej stabilną chorobę, **otrzymywali cetuksymab w monoterapii** (aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksycznych) natomiast pacjenci z grupy samej chemioterapii **nie otrzymywali dalej żadnego aktywnego leczenia**.

- Badanie EXTREME oceniało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji szerszej, niż zdefiniowana przez wnioskowany program lekowy. Wnioskodawca wyodrębnił (dane niepublikowane) subpopulację spełniającą kryteria włączenia do programu lekowego

Subpopulacja ta to jednak jedynie populacji ITT badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą intention-to-treat (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana OS w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię wyniosła 10,1 miesiący i była wyższa o 2,7 miesiąca od mediany OS zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej 7,4 miesiący. Hazard względny w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię względem grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię wyniósł HR=0,80 (95%CI: 0,64; 0,99); p=0,04. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Mediana OS (miesiące) oraz wartość HR [badanie EXTREME; Vermorken 2008].

Badanie EXTREME	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)	Wartość p**
	N	Mediana (95% CI)* [mies.]	N	Mediana (95% CI)* [mies.]		
Ogółem	222	10,1 (8,6; 11,2)	220	7,4 (6,4; 8,3)	0,80 (0,64; 0,99)	0,04

* Mediana OS obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera. ** Wartość p obliczono przy użyciu testu log-rank.

Przeprowadzono analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów. Zestawienie wyników dla wszystkich rozważanych subpopulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Na podstawie analizy podgrup można zaobserwować lepsze wyniki kliniczne uzyskane wśród pacjentów z KPS \geq 80 oraz z dobrze lub średnio zróżnicowanym guzem, a także w subpopulacji z ogniskiem pierwotnym nowotworu zlokalizowanym w obrębie jamy ustnej.

Tabela 21. Mediana OS (miesiące) oraz wartość HR – analiza w podgrupach.

Badanie EXTREME		Liczba pacjentów	Mediana OS (miesiące)		Hazard ratio (HR) (95% CI)	
			CET+ PLA+5-FU	PLA+5-FU		
Ogółem w badaniu		442	10,1	7,4	0,80 (0,64; 0,99)	
Wiek	<65	365	10,5	7,3	0,74 (0,59; 0,94)	
	≥65	77	9,1	7,8	1,07 (0,65; 1,77)	
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego	<80	52	6,3	4,4	1,14 (0,64; 2,04)	
	≥80	390	10,6	7,9	0,75 (0,60; 0,94)	
Podawany związek platyny	cisplatyna	284	10,6	7,3	0,69 (0,53; 0,91)	
	karboplatyna	149	9,7	8,3	0,98 (0,69; 1,41)	
Ognisko pierwotne	jama ustna	88	11,0	4,4	0,42 (0,26; 0,67)	
	ustna część gardła	149	10,9	7,9	0,85 (0,58; 1,23)	
	krtkań	111	8,6	8,4	0,99 (0,65; 1,51)	
	krtaniowa część gardła	62	8,4	8,9	1,14 (0,64; 2,04)	
Zróżnicowanie nowotworu	dobrze lub średnio zróżnicowany	269	9,5	6,5	0,72 (0,55; 0,94)	
	słabo zróżnicowany	92	10,8	9,4	1,00 (0,62; 1,60)	
Wyjściowa jakość życia	≤ mediana	129	7,4	5,9	0,86 (0,59; 1,24)	
	> mediana	98	13,9	9,2	0,70 (0,43; 1,12)	
Udział komórek z wykrywalnym EGFR	>0 do <40%	64	10,9	7,8	0,72 (0,40; 1,28)	
	≥40%	341	10,1	7,1	0,75 (0,59; 0,95)	

Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził analizę wyników (dane nieopublikowane) dla subpopulacji odpowiadającej populacji docelowej, spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego

Tabela 22. Mediana czasu OS (miesiące) oraz współczynnik HR – (niepublikowane dane wnioskodawcy).

Badanie EXTREME	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)
	liczba pacjentów	mediana (95% CI)	liczba pacjentów	mediana (95% CI)	
Subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę					
Populacja ogólna badania					
Populacja ITT badania	222	10,1 (8,6; 11,2)	220	7,4 (6,4; 8,3)	0,80 (0,64; 0,99)

W subpopulacji określonej zapisami wnioskowanego programu lekowego (wyodrębnionej przez wnioskodawcę)

Jakość życia

Ocena jakości życia opisana została w publikacji Mesia 2010. W ocenie wykorzystano dwa kwestionariusze zaproponowane przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC):

- **QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30 version 3.0)** – kwestionariusz swoisty dla pacjentów z nowotworami, uzupełniany samodzielnie przez chorego, składający się z 30 pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (ang. *global health status/QoL*), poszczególnych obszarów aktywności życiowej (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w danej roli, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne), trzech wielopunktowych (ang. *multi-item symptom scale*) skal dotyczących objawów takich jak zmęczenie, biegunka/nudności oraz ból, a także 6 skal jednopytaniowych (ang. *single-item symptom scale*) dotyczących duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparc, biegunki i problemów finansowych.
- **QLQ-Head and Neck 35 (QLQ-H&N35)** – kwestionariusz swoisty dla pacjentów z nowotworami szyi lub głowy, zawierający 35 pytań, powiązanych z 7 wielopunktowymi (ang. *multi-item symptom scale*) skalami objawowymi (ból, trudności w połykaniu, czuciu (ang. *sense*), mowie, jedzeniem w miejscach publicznych, kontaktami społecznymi, zredukowaną seksualnością), oraz 11 skalami jednopunktowymi (skale proste dotyczące problemów z zębami, otwieraniem ust, suchością w ustach, lepka śliną, kaszlem, złym samopoczuciem, zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe, suplementy diety, karmieniem dojelitowym, utratą wagi bądź przybraniem na wadze).

Wyższe wyniki (skala od 0 do 100) w zakresie ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia i skal dotyczących funkcjonowania oznaczają lepszy stan pacjenta, natomiast w zakresie skal objawowych ich większe nasilenie.

Uczestnicy badania uzupełniali kwestionariusze:

- w momencie startu badania,
- 1 dnia 3. cyklu chemioterapii,
- po 6 i 12 miesiącach od randomizacji,
- podczas pierwszej kontroli po 6 tygodniach po zakończeniu chemioterapii,
- oraz podczas końcowej oceny nowotworu.

W publikacji Mesia 2010 przedstawiono wyniki dla 3. cyklu oraz 6. miesiąca. Dla punktów czasowych: „po 6 tygodniach od zakończenia chemioterapii” oraz „w 12. miesiącu badania”, odsetek pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz był niewielki i uniemożliwił przeprowadzenie prawidłowej analizy.

80% uczestników badania (N=291 w przypadku kwestionariusza QLQ-C30 oraz N=289 w przypadku kwestionariusza QLQ-H&N35) wzięło udział w części oceniającej jakość życia, a spośród uzupełnionych kwestionariuszy około 60% zostało poddanych ocenie.

Liczba dostępnych danych została też ograniczona przez brak możliwości przeprowadzenia oceny jakości życia na Węgrzech (n=43), Słowacji (n=4) i Ukrainie (n=34), co spowodowane było brakiem oficjalnych tłumaczeń kwestionariuszy. Analiza przyczyn będących powodem brakujących danych końcowych (ang. *monotone missing data*) przeprowadzona przez autorów publikacji Mesia 2010 wykazała zależność między gorszym ogólnym stanem zdrowia/jakością życia a większym prawdopodobieństwem przerwania udziału w tej części badania, przy czym nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi grupami.

Wyniki kwestionariusza QLQ-C30

Różnice w zakresie średniego wyniku dla ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (ang. *global health status/QoL*) w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz chemioterapię a grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię, pozostały na podobnym poziomie jak w momencie rozpoczęcia badania i nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania oraz skal objawowych w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla funkcjonowania w danej roli, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego oraz żadnej z jednopytaniowych skal objawowych; zmiany funkcjonowania społecznego przedstawiono na wykresie).

Różnice wyników w zakresie funkcjonowania fizycznego i wielopunktowych skal objawowych związanych ze zmęczeniem, nudnościami i wymiotami oraz bólem, uzyskanych za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, wskazują na istotne statystycznie lepszą jakość życia związaną z analizowanymi parametrami w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię.

Różnice te tracą istotność statystyczną po skorygowaniu ich o wartości zebrane w momencie rozpoczęcia badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego i wielopunktowych skal objawowych związanych ze zmęczeniem, nudnościami i wymiotami oraz bólem w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii [Miesiąc 2010].

Domena	CET + PLA + 5-FU N=152*	PLA + 5-FU N=139*	Różnica (95% CI)	Wartość p	Różnica skorygowana# (95% CI)	Wartość p
Funkcjonowanie fizyczne**	67,46 (79)	59,72 (64)	7,74 (0,69; 14,79)	0,0317	1,23 (-6,26; 8,72)	0,7458
Zmęczenie***	48,12 (80)	58,70 (64)	-10,58 (-19,24; -1,92)	0,0169	-5,54 (-15,11; 4,03)	0,2547
Nudności i wymioty***	19,99 (79)	26,66 (64)	-6,67 (-13,27; -0,06)	0,0478	-6,49 (-14,15; 1,18)	0,0965
Ból***	22,93 (80)	35,72 (64)	-12,79 (-22,35; -3,24)	0,0090	-10,35 (-20,99; 0,29)	0,0566

* Wyniki uzyskane metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. least squares), w nawiasie podano liczebności pacjentów bez brakujących zmiennych (analizowani w modelu wieloczynnikowym).

** Brak istotności statystycznej wyników w pozostałych obszarach funkcjonalności: skale funkcjonowania emocjonalnego, społecznego, poznawczego (brak wartości w publikacji). W przypadku funkcjonowania fizycznego wyższe wyniki oznaczają większą funkcjonalność.

*** Wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie objawów.

Różnica skorygowana o wartości wyjściowe.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie średniego wyniku dla ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia w 6 miesiącu obserwacji (różnica równa 12,81; p=0,0399) na korzyść grupy otrzymującej cetuksymab oraz chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Różnica traci istotność statystyczną w momencie skorygowania o wartości wyjściowe (różnica po skorygowaniu 7,22; p=0,2842).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania oraz skal objawowych w 6 miesiącu obserwacji w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w danej roli, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego oraz żadnej z jednopunktowych skal objawowych; zmiany funkcjonowania społecznego przedstawiono na wykresie).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie największego upośledzenia funkcjonowania i najniższej oceny stanu zdrowia/jakości życia odnotowanych po rozpoczęciu badania (ang. *the mean worst post-baseline scores*). Z kolei wyniki dotyczące najlepszego funkcjonowania i najlepszej oceny stanu zdrowia/jakości życia odnotowanych po rozpoczęciu badania (ang. *the mean best post-baseline scores*) konsekwentnie wskazywały na korzyści z leczenia cetuksymabem (różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie największego nasilenia objawów (wchodzących w skład wielopunktowych skal objawowych: zmęczenie, biegunka/nudności, ból) odnotowanych po rozpoczęciu badania (ang. *the mean worst post-baseline scores*). Nie stwierdzono również różnic w zakresie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania (ang. *the mean change from baseline to worst post-baseline symptom scores*).

Nie stwierdzono też różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania (ang. *the mean change from baseline to worst post-baseline symptom scores*) dla jednopunktowych skal objawowych.

Analiza przeprowadzona z wykorzystaniem analizy mieszaniny schematów (ang. *pattern-mixture analysis*) przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu, wykazała różnice przekraczające próg istotności statystycznej, na korzyść cetuksymabu w zakresie ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (p=0,0415). Nie wykazała natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie funkcjonowania społecznego.

Źródło: Miesiąc 2010

Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35

Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w zakresie średnich wyników od początku badania w żadnej z wielopunktowych skal objawowych kwestionariusza QLQ-H&N35 w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla skal związanych z czuciem, kontaktami społecznymi i zredukowaną seksualnością).

Różnice wyników w zakresie złożonych skal objawowych związanych z bólem, problemami z połykaniem, mową oraz jedzeniem w miejscach publicznych, uzyskanych za pomocą kwestionariusza QLQ-H&N35 w 3. cyklu chemioterapii wskazują na istotnie statystycznie lepszą jakość życia związaną z analizowanymi parametrami w grupie przyjmującej cetuksymab + chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki dla skal związanych z bólem i połykaniem zostały potwierdzone także w analizie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania.

Różnice te nie tracą istotności statystycznej po skorygowaniu ich o wartości zebrane w momencie rozpoczęcia badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie wielopunktowych skal objawowych w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii [Mesia 2010].

Domena	CET + PLA + 5-FU	PLA+ 5-FU	Różnica (95% CI)	Wartość p	Różnica skorygowana [#] (95% CI)	Wartość p	
	N=152*	N=137*					
Problemy z :	Bólem**	25,79 (80)	37,68 (63)	-11,89 (-19,79; -3,99)	0,0034	-11,91 (-20,70; -3,11)	0,0083
	Połykaniem**	36,88 (79)	51,01 (60)	-14,12 (-23,54; -4,71)	0,0035	-14,44 (-24,03; -4,84)	0,0034
	Mową**	39,15 (78)	51,11 (59)	-11,96 (-21,16; -2,76)	0,0112	-14,07 (-23,25; -4,89)	0,0029
	Jedzeniem (ang. social eating problems)**	40,31 (79)	50,89 (57)	-10,58 (-20,60; -0,57)	0,0384	-11,86 (-21,67; -2,04)	0,0182

* Wyniki uzyskane metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. least squares), w nawiasie podane liczebności pacjentów bez brakujących zmiennych (analizowani w modelu wieloczynnikowym).

** Wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie symptomów.

Różnica skorygowana o wartości wyjściowe.

Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w zakresie średnich wyników od początku badania w żadnej z wielopunktowych skal objawowych kwestionariusza QLQ-H&N35 w 6 miesiącu obserwacji w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana czasu PFS w grupie przyjmującej cetuksymab + chemioterapię wyniosła 5,6 miesiący i była wyższa o 2,3 miesiąca od mediany PFS zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej 3,3 miesiąca. Hazard względny w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię względem grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię wyniósł HR=0,54 (95%CI: 0,43; 0,67); p<0,001, co oznacza, że w grupie stosującej cetuksymab ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie statystycznie niższe o 46% niż w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Mediana czasu PFS (miesiące) oraz współczynnik HR.

Badanie EXTREME	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)	Wartość p**
	N	Mediana (95% CI)* [mies.]	N	Mediana (95% CI)* [mies.]		
Ogółem	222	5,6 (5,0; 6,0)	220	3,3 (2,9; 4,3)	0,54 (0,43; 0,67)	<0,001

* Mediana PFS obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera. ** Wartość p obliczono przy użyciu testu log-rank.

Dodatkowo przeprowadzono również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów. We wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów uzyskano wydłużenie mediany czasu PFS w grupie cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią względem grupy przyjmującej samą chemioterapię (w przypadku niektórych różnica nie była istotna statystycznie). Zestawienie wyników dla wszystkich rozważanych subpopulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Mediana PFS (miesiące) oraz wartość HR – analiza w podgrupach.

Badanie EXTREME		Liczba pacjentów	Mediana PFS (miesiące)		Hazard ratio (HR) (95% CI)	
			CET+ PLA+5-FU	PLA+5-FU		
Ogółem w badaniu		442	5,6	3,3	0,54 (0,43; 0,67)	
Wiek	<65	365	5,7	3,3	0,54 (0,43; 0,69)	
	≥65	77	4,2	3,2	0,65 (0,38; 1,12)	
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego	<80	52	3,9	2,1	0,39 (0,20; 0,79)	
	≥80	390	5,7	3,8	0,55 (0,44; 0,70)	
Podawany związek platyny	cisplatyna	284	5,8	3,8	0,54 (0,41; 0,72)	
	karboplatyna	149	5,3	3,2	0,50 (0,35; 0,72)	
Ognisko pierwotne	jama ustna	88	6,1	2,8	0,34 (0,21; 0,55)	
	ustna część gardła	149	5,9	4,3	0,50 (0,34; 0,74)	
	krtani	111	5,4	4,1	0,67 (0,43; 1,03)	
	krtaniowa część gardła	62	5,7	4,1	0,80 (0,44; 1,47)	
Zróżnicowanie nowotworu	dobrze lub średnio zróżnicowany	269	5,3	3,1	0,59 (0,44; 0,78)	
	słabo zróżnicowany	92	5,9	4,6	0,63 (0,39; 1,00)	
Wyjściowa jakość życia	≤ mediana	129	4,1	2,9	0,73 (0,49; 1,09)	
	> mediana	98	5,9	5,1	0,40 (0,25; 0,65)	
Udział komórek z wykrywalnym EGFR	>0 do <40%	64	5,7	4,1	0,60 (0,33; 1,08)	
	≥40%	341	5,7	3,1	0,47 (0,37; 0,61)	

Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził analizę wyników (dane nieopublikowane) dla subpopulacji zgodnej z definicją populacji docelowej, spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego

Tabela 27. Mediana czasu PFS (miesiące) oraz współczynnik HR – (nieopublikowane dane wnioskodawcy).

Badanie EXTREME	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)
	liczba pacjentów	mediana (95% CI)	liczba pacjentów	mediana (95% CI)	
Subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę					
Populacja ogólna badania					

Badanie EXTREME	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)
	liczba pacjentów	mediana (95% CI)	liczba pacjentów	mediana (95% CI)	
Populacja ITT badania	222	5,6 (5,0; 6,0)	220	3,3 (2,9; 4,3)	0,54 (0,43; 0,67)

b/d – brak danych

W subpopulacji określonej zapisami wnioskowanego programu lekowego (wyodrębnionej przez wnioskodawcę)

Wyniki uzyskane w ww. subpopulacji wskazują na wzrost mediany OS o 0,9 miesiąca w grupie cetuksymabu w stosunku do odpowiedzi w grupie ITT przy spadku odpowiedzi w grupie leczonej samą chemioterapią w stosunku do wyników dla populacji ITT (spadek o 1,0 miesiąc).

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź całkowita lub częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie

Wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab wraz z chemioterapią istotnie statystycznie częściej stwierdzano odpowiedź całkowitą bądź częściową utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie (ang. *best response*) w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź całkowitą bądź częściową utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie [Vermorken 2008].

CET + PLA + 5-FU		PLA + 5-FU		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	NNT/NNH
N	n (%)*	N	n (%)*			
222	80 (36,0)	220	44 (20,0)	2,25 (1,47; 3,46)	<0,001	7 (5; 13)

Kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna)

Wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab wraz z chemioterapią istotnie statystycznie częściej stwierdzano kontrolę choroby (odpowiedź całkowitą, częściową lub stabilną chorobę) w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono kontrolę choroby (odpowiedź całkowitą, częściową lub chorobę stabilną).

CET + PLA + 5-FU		PLA + 5-FU		OR (95% CI)	Wartość p	NNT/NNH
N	n (%)*	N	n (%)*			
222	180 (81,1)	220	132 (60,0)	2,86 (1,86; 4,40)	<0,001	5 (4; 8)

* Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków podanych w publikacji Vermorken 2008 (badanie EXTREME), pominięto wartości 95% CI podane w publikacji.

Czas do niepowodzenia leczenia

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię wyniosła 4,8 miesiące i była wyższa o 1,8 miesiąca od mediany zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej 3,0 miesiące. Hazard względny w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię względem grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię wyniósł HR=0,59 (95%CI: 0,48; 0,73); p<0,001, co oznacza, że w grupie stosującej cetuksymab ryzyko niepowodzenia leczenia było istotnie statystycznie niższe o 41% niż w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapii. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące) oraz współczynnik HR.

CET + PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)	Wartość p**
N	Mediana (95% CI) [mies.]*	N	Mediana (95% CI) [mies.]*		
222	4,8 (4,0; 5,6)	220	3,0 (2,8; 3,4)	0,59 (0,48; 0,73)	<0,001

* Mediany czasu do niepowodzenia leczenia obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera. ** Wartość p obliczono przy użyciu testu log-rank.

Czas trwania odpowiedzi

Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię wyniosła 5,6 miesiący i była wyższa o 0,9 miesiąca od mediany zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej 4,7 miesiący. Hazard względny w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię względem grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię wyniósł HR=0,76 (95%CI: 0,50; 1,17); p=0,21, co oznacza, że nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie tego punktu końcowego. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące) oraz współczynnik HR.

CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)	Wartość p**
N	Mediana (95% CI) [mies.]*	N	Mediana (95% CI) [mies.]*		
62	5,6 (4,7; 6,0)	36	4,7 (3,6; 5,9)	0,76 (0,50; 1,17)	0,21

* Mediany czasu trwania odpowiedzi obliczone przy pomocy metody Kaplana-Meiera. Dane dostępne były jedynie dla 62 pacjentów w grupie cetuksymabu oraz 36 pacjentów w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię; dla tych pacjentów dostępne były w czasie przeprowadzania analizy dane dotyczące progresji choroby.

** Wartość p obliczono przy użyciu testu log-rank.

4.2.1.2. Wyniki oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu ze związkami platyny oraz 5-fluorouracylem porównywano z terapią składającą się jedynie ze związków platyny oraz 5-fluorouracylu pod względem następujących punktów końcowych:

- częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AE) 3. lub 4. stopnia bądź wyłącznie 4. stopnia:
 - AE 3. lub 4. stopnia występujące częściej niż u 5% pacjentów w którejkolwiek grupie,
 - AE wyłączenie 4. stopnia występujące częściej niż u 1% pacjentów w którejkolwiek grupie.
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zgonów związanych z podawanym leczeniem.

Wszystkie zdarzenia niepożądane przedstawione są jako liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 32. Poszczególne zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia [EXTREME; Vermorken 2008].

Punkt końcowy	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		OR (95% CI)	Wartość p	NNT/NNH
	N	n (%)	N	n (%)			
AE 3. lub 4. stopnia							
Zdarzenia niepożądane ogółem	219	179 (81,7)	215	164 (76,3)	1,39 (0,87; 2,22)	0,1637	-
Neutropenia	219	49 (22,4)	215	50 (23,3)	0,95 (0,61; 1,49)	0,8268	-
Anemia	219	29 (13,2)	215	41 (19,1)	0,65 (0,39; 1,09)	0,1005	-
Trombocytopenia	219	24 (11,0)	215	24 (11,2)	0,98 (0,54; 1,78)	0,9460	-
Leukopenia	219	19 (8,7)	215	19 (8,8)	0,98 (0,50; 1,91)	0,9526	-
Reakcje skórne	219	20 (9,1)	215	1 (0,5)	21,51 (2,86; 161,75)	0,0029	12 (8; 22)
Hipokaliemia	219	16 (7,3)	215	10 (4,7)	1,62 (0,72; 3,65)	0,2477	-
Kardiologiczne zdarzenia niepożądane	219	16 (7,3)	215	9 (4,2)	1,80 (0,78; 4,18)	0,1683	-
Wymioty	219	12 (5,5)	215	6 (2,8)	2,02 (0,74; 5,48)	0,1678	-
Astenia	219	11 (5,0)	215	12 (5,6)	0,89 (0,39; 2,07)	0,7952	-
Jadłowstręt	219	11 (5,0)	215	3 (1,4)	3,74 (1,03; 13,59)	0,0453	28 (15; 297)
Hipomagnezemia	219	11 (5,0)	215	3 (1,4)	3,74 (1,03; 13,59)	0,0453	28 (15; 297)

Punkt końcowy	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		OR (95% CI)	Wartość p	NNT/NNH
	N	n (%)	N	n (%)			
Gorączka neutropeniczna	219	10 (4,6)	215	10 (4,7)	0,98 (0,40; 2,41)	0,9663	-
Uczucie duszności	219	9 (4,1)	215	17 (7,9)	0,50 (0,22; 1,15)	0,1012	-
Zapalenie płuc	219	9 (4,1)	215	4 (1,9)	2,26 (0,69; 7,46)	0,1803	-
Hipokalcemia	219	9 (4,1)	215	2 (0,9)	4,56 (0,97; 21,38)^	0,0539	32 (17; 395)^
Sepsa (w tym wstrząs septyczny)	219	9 (4,1)	215	1 (0,5)	9,17 (1,15; 73,03)	0,0363	28 (16; 116)
Krwawienie z guza	219	3 (1,4)	215	6 (2,8)	0,48 (0,12; 1,96)	0,3090	-
Zmniejszenie stanu sprawności	219	2 (0,9)	215	4 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	0,4079	-
Niewydolność oddechowa	219	1 (0,5)	215	5 (2,3)	0,19 (0,02; 1,66)	0,1343	-
AE wyłącznie 4. stopnia							
Zdarzenia niepożądane ogółem	219	67 (30,6)	215	66 (30,7)	1,00 (0,66; 1,50)	0,9812	-
Neutropenia	219	9 (4,1)	215	18 (8,4)	0,47 (0,21; 1,07)	0,0716	-
Anemia	219	2 (0,9)	215	2 (0,9)	0,98 (0,14; 7,03)	0,9852	-
Trombocytopenia	219	0 (0,0)	215	3 (1,4)	0,14 (0,01; 2,69)	0,1916	-
Leukopenia	219	4 (1,8)	215	5 (2,3)	0,78 (0,21; 2,95)	0,7159	-
Reakcje skórne	219	0 (0,0)	215	0 (0,0)	-	-	-
Hipokaliemia	219	2 (0,9)	215	1 (0,5)	1,97 (0,18; 21,91)	0,5803	-
Kardiologiczne zdarzenia niepożądane	219	11 (5,0)	215	7 (3,3)	1,57 (0,60; 4,13)	0,3596	-
Wymioty	219	0 (0,0)	215	0 (0,0)	-	-	-
Astenia	219	1 (0,5)	215	1 (0,5)	0,98 (0,06; 15,80)	0,9896	-
Jadłowstręt	219	2 (0,9)	215	1 (0,5)	1,97 (0,18; 21,91)	0,5803	-
Hipomagnezemia	219	8 (3,7)	215	1 (0,5)	8,11 (1,01; 65,44)	0,0493	32 (18; 185)
Gorączka neutropeniczna	219	2 (0,9)	215	4 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	0,4079	-
Uczucie duszności	219	2 (0,9)	215	5 (2,3)	0,39 (0,07; 2,02)	0,2598	-
Zapalenie płuc	219	3 (1,4)	215	1 (0,5)	2,97 (0,31; 28,80)	0,3472	-
Hipokalcemia	219	5 (2,3)	215	0 (0,0)	OR = 11,05 (0,61; 201,09)	0,1046	44 (23; 815)
					Peto OR = 7,39 (1,27; 43,01)	0,026	
Sepsa (w tym wstrząs septyczny)	219	6 (2,7)	215	1 (0,5)	6,03 (0,72; 50,50)	0,0976	-
Krwawienie z guza	219	2 (0,9)	215	4 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	0,4079	-
Zmniejszenie stanu sprawności	219	1 (0,5)	215	4 (1,9)	0,24 (0,03; 2,18)	0,2061	-
Niewydolność oddechowa	219	0 (0,0)	215	4 (1,9)	0,11 (0,01; 2,00)	0,1347	-

^ wyniki na skraju istotności statystycznej

W analizie dotyczącej poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że:

- w przypadku zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia, 5 rodzajów zdarzeń niepożądanych (reakcje skórne, jadłowstręt, hipomagnezemia, hipokalcemia, sepsa) występowało istotnie statystycznie

częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab oraz związku platyny i 5-fluorouracyl niż w grupie przyjmującej jedynie związku platyny i 5-fluorouracyl;

- w przypadku zdarzeń niepożądanych wyłącznie 4. stopnia nasilenia jedynie hipomagnezemia oraz hipokalcemia występowały istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab oraz związku platyny i 5-fluorouracyl niż w grupie przyjmującej jedynie związku platyny i 5-fluorouracyl.

W zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych (3. i 4. stopnia nasilenia, jak i wyłącznie 4. stopnia nasilenia) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związku platyny i 5-fluorouracyl a grupą przyjmującą jedynie związku platyny i 5-fluorouracyl.

Tabela 33. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [badanie EXTREME; Vermorken 2008].

Punkt końcowy	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		OR (95% CI)	Wartość p	NNT/NNH
	N	n (%)	N	n (%)			
Przerwanie leczenia z powodu AE	222	26 (11,7)*	220	16 (7,3)*	1,69 (0,88; 3,25)	0,1147	-

* Wnioskodawca skomentował w analizie powyższe dane: „na podstawie wartości przedstawionych na schemacie na stronie 1119 w publikacji Vermorken 2008. (...) informacja na stronie 1123 dotycząca jednakowego odsetka pacjentów przerywających leczenie (około 20% pacjentów w każdej z badanych grup) nie dotyczy zakończenia terapii, a jedynie zaprzestania podawania leku do czasu ustąpienia AE.”

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związku platyny i 5-fluorouracyl a grupą przyjmującą jedynie związku platyny i 5-fluorouracyl.

Tabela 34. Liczba zgonów związanych z podawanym leczeniem [badanie EXTREME; Vermorken 2008].

Punkt końcowy	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		OR (95% CI)	Wartość p	NNT/NNH
	N	n (%)	N	n (%)			
Zgon związany z podawanym leczeniem	219	3 (1,4)	215	7 (3,3)	0,41 (0,11; 1,62)	0,2041	-

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w liczbie zgonów związanych z podawanym leczeniem pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związku platyny i 5-fluorouracyl a grupą przyjmującą jedynie związku platyny i 5-fluorouracyl.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych publikacji dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym,

Odnaleziono 7 publikacji opisujących obserwacyjne badania retrospektywne (van der Linden 2016, Lynggaard 2015, de Mello 2014, Mutlu 2017, Magnes 2017, Burgy 2017, Yanamoto 2018).

Opracowanie **van der Linden 2016** dotyczyło pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 6 duńskich szpitalach, przy czym jedynie 40 pacjentów otrzymywało cetuksymab w skojarzeniu ze związkami platyny i 5-fluorouracylem w pierwszej linii (dodatkowo 4 otrzymywało tę kombinację w 2 linii). PFS w tej populacji wyniósł 4,8 (3,2–6,4), zaś OS 6,7 (4,4–8,9) miesiąca. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Lynggaard 2015** dotyczyło 22 pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 1 duńskim ośrodku cetuksymabem w skojarzeniu z cisplatyną oraz 5-fluorouracylem. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zgodnie z protokołem badania EXTREME w warunkach

rzeczywistej praktyki klinicznej. PFS wyniósł 5,8 (95% CI 4,3–7,3), zaś OS 7,3 (95% CI 5,0–9,7) miesiąca. Odpowiedź częściową stwierdzono u 28,6%, a chorobę stabilną u 19,0% chorych. Nie stwierdzono odpowiedzi całkowitej u żadnego z pacjentów. Ogółem kontrolę choroby (odpowiedź całkowitą, częściową lub chorobę stabilną) stwierdzono u 48% chorych. Zaobserwowano następujące zdarzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia: anemia (18%, 3. stopień), reakcje alergiczne (9%, 4. stopień), gorączka neutropeniczna (23%, 4. stopień), hipokalemia (45%, 3. lub 4. stopień), leukocytopenia (32%, 3. lub 4. stopień), neutropenia (36%, 3. lub 4. stopień), trombocytopenia (9%, 3. lub 4. stopień), zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (23%, 3. stopień), reakcje skórne (32%, 3. stopień). Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **de Mello 2014** dotyczyło 121 pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 1 portugalskim ośrodku cetuksymabem w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną oraz 5-fluorouracyłem. 52,3% pacjentów włączonych do badania miało lokalnie zaawansowaną chorobę (jednocześnie kryterium włączenia do badania zakładało chorobę nawracającą i (lub) z przerzutami), u 67,5% stwierdzono obecność dobrze lub średnio zróżnicowanego guza. PFS w całej populacji włączonej w de Mello 2014 wyniósł 8 (95% CI 6,05–9,9), zaś OS 11 (95% CI 8,7–13,3) miesięcy. Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 6,5%, odpowiedź częściową u 17,3%, a chorobę stabilną u 25% chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 23,9%, a czas trwania odpowiedzi (wliczając chorobę stabilną) wyniósł 11 (0-115) tygodni. W ograniczonym zakresie zbierano również dane dotyczące skuteczności cetuksymabu w fazie podtrzymującej: chorobę stabilną stwierdzono u 15,6%, a progresję u 84,4% chorych. Jedynym zdarzeniem niepożądanym w stopniu 3. lub 4., jakie stwierdzono u ponad 5% pacjentów była gorączka (5,7% chorych). Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Mutlu 2017** dotyczyło 70 pacjentów z nawracającym lub przerzutowym SCCHN, których dane z okresu 2003-2015 retrospektywnie pozyskano z baz szpitalnych. Jeśli pacjenci, u których w chwili rozpoznania choroby występowała miejscowa choroba, otrzymali wcześniej chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, nie zostali objęci badaniem. Pacjenci byli oceniani jako dwie grupy, zgodnie z zastosowanym schematem chemioterapii w pierwszej linii: docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl (n: 47) i karboplatyna + fluorouracyl + cetuksymab (n: 23). Na użytek niniejszej analizy wykorzystano jedynie dane dla drugiej grupy. Średni czas przeżycia bez progresji wynosił 8,3 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 9,3 miesiące. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Magnes 2017** to retrospektywna analiza jednoośrodkowa obejmująca 128 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym SCCHN leczonym cetuksymabem w monoterapii lub w połączeniu z polichemioterapią (pochodne platyny + fluorouracyl) jako leczenie pierwszego rzutu. Na użytek niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dotyczące leczenia skojarzonego. Mediana przeżycie całkowitego wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji – 4,8 miesiąca. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Burgy 2017** to badanie retrospektywne przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu chemioterapii opartego na cetuksymabie i pochodnych platyny u pacjentów w wieku > 65 lat z nawracającym lub z przerzutowym SCCHN. Wykonano przegląd retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów z nawracającą lub przerzutową chorobą w wieku > 65 lat leczonych schematem chemioterapii opartym na cetuksymabie, fluorouracylu i karboplatinie w okresie od września 2008 r. do grudnia 2013 r. w jednym ośrodku we Francji. Zidentyfikowano 59 pacjentów. Karboplatyna w połączeniu z 5-fluorouracyłem (FU) była jedynym schematem chemioterapii łączonym z cetuksymabem stosowanym w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku. Średni czas przeżycia bez progresji choroby wynosił 4 miesiące (95% przedział ufności [CI]: 2,9-4,7), a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 9,1 miesiąca (95% CI: 6,5-13,1). Zdarzenia niepożądane z zakresu toksyczności 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 52% (n = 31) pacjentów (głównie toksyczność hematologiczna i infekcje). Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Yanamoto 2018** miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny u pacjentów z rozpoznaniem nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC). Przeprowadzono wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne pacjentów leczonych w ramach terapii pierwszego rzutu cetuksymabem oraz chemioterapią opartą na platynie w okresie od grudnia 2012 r. do czerwca 2015 r. 65 pacjentów otrzymywało cetuksymab raz w tygodniu oraz maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli cisplatyny lub karboplatyny i 5-fluorouracyl. Pacjenci ze stabilną chorobą, którzy otrzymywali cetuksymab w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, nadal otrzymywali cetuksymab do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,5 (zakres 1,2-34,2) miesięcy. Najlepsza ogólna odpowiedź i wskaźnik zwalczania choroby wynosiły odpowiednio 46,2 i 67,7%. Mediana całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 12,1 i 7,8 miesiąca. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były wysypka skórna (9,2%), a następnie leukopenia (6,2%). Żadne z zdarzeń

niepożądanych nie doprowadziło do zgonu. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji identycznej jak we wnioskowanym programie lekowym, jednak populacja w tym badaniu częściowo pokrywała się z wnioskowaną

Przytoczone wyniki są zgodne z obserwacjami z badania EXTREME.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Erbitux

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

Częstości występowania zdefiniowano następująco: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$) oraz *częstość występowania nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Gwiazdka (*) wskazuje, że dodatkowe informacje na temat danego działania niepożądanego są podane pod tabelą.

Tabela 35. Działania niepożądane u pacjentów leczonych cetuksymabem (produkty lecznicze Erbitux)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często:	hipomagnezemia
	Często:	odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia; jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	Często:	ból głowy
	Częstość występowania nieznana:	jałowe 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 śródpiersia	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, AIAT, fosfataza zasadowa)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często:	reakcje skórne*
	Bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna 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
	Często:	ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w niektórych przypadkach kończące się zgonem; zmęczenie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leków Erbitux na podstawie ChPL

- Reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne

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

uwalniania cytokin (ang. Cytokine release syndrome, CRS). Objawy ich mogą pojawić się w czasie pierwszego wlewu i do kilku godzin po nim lub podczas kolejnych wlewów. Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia późnych reakcji i pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z podaniem wlewu dożylnego. Objawy mogą obejmować skurcz oskrzeli, pokrzywkę, zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, utratę przytomności lub wstrząs. W rzadkich przypadkach występowała dusznica bolesna, zawał serca lub zatrzymanie serca.

- Zaburzenia oddechowe

Zanotowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, których większość występowała u pacjentów w populacji japońskiej. W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać podawanie cetuksymabu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta.

- Reakcje skórne

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

Reakcje skórne występują bardzo często i może być konieczne przerwanie lub zakończenie leczenia.

- Zaburzenia elektrolitowe

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

- Neutropenia i powiązane powikłania wywołane zakażeniami

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

- Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ raza niż wartość górnej granicy normy, aktywność aminotransferaz ≤ 5 razy niż wartość górnej granicy normy i stężenia bilirubiny we krwi $\leq 1,5$ raza niż wartość górnej granicy normy).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z co najmniej jednym następującym zaburzeniem parametrów laboratoryjnych:

- hemoglobina < 9 g/dl
- liczba leukocytów $< 3\ 000/\text{mm}^3$
- bezwzględna liczba neutrofilów $< 1\ 500/\text{mm}^3$
- liczba płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

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

Komunikaty FDA/MedWatch

Na stronie internetowej FDA/MedWatch odnaleziono trzy komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania cetuksymabu (zmiana w stosunku do pierwotnego brzmienia ChPL).

- We wrześniu 2005 roku dodano informacje o konieczności godzinnej obserwacji pacjentów po podaniu preparatu Erbitux. Dłuższy okres obserwacji może być wymagany u pacjentów, którzy doświadczają

niepożądanych reakcji związanych z infuzją leku. W trakcie terapii cetuksymabem, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem hipomagnezemii i towarzyszącej hipokalcemii oraz hipokaliemii. Wśród 224 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, ryzyko wystąpienia hipomagnezemii było podwyższone w grupie pacjentów stosujących cetuksymab. Niektórzy z pacjentów wymagali uzupełnienia elektrolitów. Czas powrotu stężenia elektrolitów do prawidłowego poziomu nie jest znany, dlatego też rekomendowane jest również monitorowanie ich poziomu po zakończeniu terapii cetuksymabem.

- Poważne reakcje związane z dożylnym podaniem leku, wymagające medycznej interwencji oraz natychmiastowego zaprzestania podawania cetuksymabu, dotyczyły ostrych epizodów dróg oddechowych (skurcz oskrzeli, świst krtaniowy, chrypka), hipotensji, wstrząsu, utraty świadomości, zawału mięśnia sercowego i/lub zatrzymania akcji serca. Poważne reakcje (NCI-CTC stopnia 3. i 4.) występowały u 2-5% z 1373 pacjentów biorących udział w badaniach, u 1 osoby zakończyły się zgonem (2008).
- U pacjentów przyjmujących cetuksymab występowały reakcje dermatologiczne, w tym wysypka przypominająca trądzik, wysuszenie oraz pęknięcie skóry, zapalenie okołopaznokciowe, powikłania zakaźne (np. sepsa, ropień, zapalenie tkanki podskórnej/łączonej, zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie warg) oraz nadmierne owłosienie. Wysypka przypominająca trądzik występowała u ok 76-88% z 1373 pacjentów. Ciężka wysypka przypominająca trądzik pojawiała się u 1-17% pacjentów (2008).
- W styczniu 2012 roku w rozdziale dotyczącym toksyczności dermatologicznej, dodano informacje o możliwym wystąpieniu wrzodziejącego zapalenia rogówki z pogorszeniem wzroku związanym z przyjmowaniem cetuksymabu.
- W marcu 2013 zmieniono opis wyników badań dotyczących stosowania cetuksymabu z radioterapią, dodano również informację o możliwym zapaleniu błon śluzowych związanym z przyjmowaniem cetuksymabu.
- W marcu 2015 roku w rozdziale dotyczącym toksyczności dermatologicznej, dodano informacje o zaobserwowanych, zagrażających życiu oraz śmiertelnych chorobach błon śluzowych z pęcherzami u pacjentów stosujących cetuksymab. Nie udało się ustalić, czy te śluzówkowo-skórne reakcje niepożądane były bezpośrednio związane z hamowaniem EGFR lub idiosynkratycznymi efektami immunologicznymi (np. zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna martwica naskórka). W rozdziale dotyczącym działań niepożądanych dodano informacje o możliwych zaburzeniach skóry i tkanki podskórnej, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, zagrażająca życiu i śmiertelna pęcherzowa choroba błon śluzowych, związanych z przyjmowaniem produktów leczniczych Erbitux.
- W kwietniu 2015 roku dodano informacje dotyczące cetuksymabu stosowanych u pacjentów z rakiem jelita grubego. Cetuksymab nie jest wskazany do leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego oraz mutacjami somatycznymi eksonu 2 (kodonów 12 i 13), eksonu 3 (kodony 59 i 61) i eksonu 4 (kodony 117 i 146) zarówno KRAS, jak i NRAS.

Komunikaty EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) znaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania cetuksymabu:

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem cetuksymabu (preparaty Erbitux), spotykane częściej niż u 1 pacjenta na 10, to reakcje skórne, takie jak wysypka, hipomagnezemia (niski poziom magnezu we krwi), reakcje o łagodnym bądź średnim nasileniu związane z dożylnym podaniem leku (takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy, problemy z oddychaniem), zapalenie błony śluzowej (wyścielającej jamę ustną, ang. *mucositis*) oraz wzrost stężenia niektórych enzymów wątrobowych. Reakcje skórne obserwuje się u ponad 80% pacjentów.

Erbitux może spowodować nasilone reakcje podczas infuzji, dlatego pacjenci muszą być szczegółowo monitorowani w czasie podawania leku.

Komunikaty URPL

Na stronie URPL odnaleziono jeden komunikat dotyczący cetuksymabu. Komunikat odnosił się do pacjentów z rakiem jelita grubego. W dniu 21 listopada 2013 roku Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych opublikował komunikat dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) typu dzikiego przed rozpoczęciem leczenia cetuksymabem (produkty lecznicze Erbitux), we wskazaniu związanym z leczeniem raka jelita grubego.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy wnioskodawcy włączono 1 randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie EXTREME. Badanie to oceniało skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w porównaniu do wskazanego powyżej schematu w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, a więc w **populacji szerszej, niż zdefiniowana przez wnioskowany program lekowy**.

Do badania zakwalifikowano 442 pacjentów (populacja ITT), natomiast wnioskodawca wyodrębnił subpopulację ([redacted]; dane nieopublikowane) spełniającą kryteria włączenia do programu lekowego [redacted]

Badanie EXTREME cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Przyczyną jest brak zaślepienia zarówno badaczy, jak i osób badanych. Niemniej należy zauważyć, że z uwagi na charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (OS), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski z obserwacji.

Skuteczność

Dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej (PLA+5-FU) przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia mediany OS o 2,7 miesiąca oraz do redukcji ryzyka zgonu o 20% w porównaniu do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię (pierwszorzędowy punkt końcowy) w populacji pacjentów włączonych do badania EXTREME. W podgrupie pacjentów z tego badania, [redacted]

[redacted] w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię.

Cetuksymab przyczynił się również do istotnej statystycznie poprawy wyników w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych:

- wydłużenie mediany PFS o 2,3 miesiąca oraz redukcja ryzyka wystąpienia progresji o 46%; [redacted]
- 36% (CET+PLA+5-FU) vs 20% (PLA+5-FU) pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą lub częściową utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie
- 81% (CET+PLA+5-FU) vs 60% (PLA+5-FU) pacjentów uzyskujących kontrolę choroby (definiowaną jako odpowiedź częściowa + odpowiedź całkowita + stabilizacja choroby)
- wydłużenie mediany czasu do niepowodzenia leczenia o 1,8 miesiąca (CET+PLA+5-FU: 4,8 msc. vs 3,0 msc.); redukcja ryzyka niepowodzenia leczenia o 41%.

W zakresie czasu trwania odpowiedzi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwiema badanymi grupami.

Bezpieczeństwo

Spośród zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia, 5 rodzajów zdarzeń niepożądanych (reakcje skórne, jadłowstręt, hipomagnezemia, hipokalcemia, sepsa) występowało istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab oraz związku platyny i 5-fluorouracylu niż w grupie przyjmującej jedynie związku platyny i 5-fluorouracylu;

Natomiast w przypadku zdarzeń niepożądanych wyłącznie 4. stopnia nasilenia jedynie hipomagnezemia oraz hipokalcemia występowały istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących CET+PLA+5-FU niż w grupie przyjmującej jedynie PLA+5-FU.

W zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych (3. i 4. stopnia nasilenia, jak i wyłącznie 4. stopnia nasilenia) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związek platyny i 5-fluorouracylu a grupą przyjmującą jedynie związek platyny i 5-fluorouracylu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem cetuksymabu (Erbitux) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.

Interwencja

Cetuksymab (Erbitux) w skojarzeniu z chemioterapią (pochodne platyny: cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do samej

Komparator

Chemioterapia złożona z pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna) i 5-fluorouracylu.

Technika analityczna

Porównanie przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA), z uwagi na stwierdzone w analizie klinicznej istotne statystycznie różnice w skuteczności między porównywanymi interwencjami.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywni horyzont obserwacji.

Perspektywa

Wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zakładany sposób finansowania cetuksymabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego), nie dochodzi do współpłacenia pacjenta.

Konstrukcja modelu

Model zakłada dożywni horyzont obserwacji, z długością cyklu równą 3 tygodnie (21 dni). Długość taka wynika z częstości podawania chemioterapii (cisplatyna, karboplatyna, 5-FU) wchodzącej w skład obu porównywanych interwencji (cetuksymab podawany jest co 7 dni).

Struktura modelu odpowiada naturalnemu przebiegowi raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, zobrażowanemu poprzez trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- choroba stabilna/odpowiedź: brak wystarczających zmian w ognisku dominującym do uznania progresji, zanik lub brak istotnych zmian w pozostałych ogniskach; brak nowych ognisk nowotworowych;
- progresja: 25% lub większy wzrost w zakresie sumy wymiarów prostopadłych (ang. *sum of the perpendicular dimensions*; SOPD) ogniska dominującego w porównaniu z najniższym wynikiem SOPD uzyskanym w trakcie badania; pojawienie się nowych ognisk i (lub) jednoznaczna progresja ognisk istniejących innych niż dominujące (ang. *non-index lesions*);
- zgon: zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Pacjenci (w obu analizowanych ramionach modelu wynikających z zastosowanego leczenia) początkowo znajdują się w stanie *choroba stabilna/odpowiedź*. Co trzy tygodnie pacjent może przejść do stanu *progresja* lub *zgon* albo pozostać w stanie *choroba stabilna/odpowiedź*. Udział pacjentów przebywających w danym cyklu (w określonym czasie) w każdym z wymienionych stanów oszacowano wykorzystując rozkład Weibulla w odniesieniu do danych dotyczących populacji pacjentów z nawracającym i (lub) przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Dane

te, pochodzące z badania EXTREME, zostały zaimplementowane w modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę i pozwalają na odzwierciedlenie efektów zdrowotnych obserwowanych we wnioskowanej populacji (zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego).

Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego i badania EXTREME przyjęto, że jedynie pacjenci w stanie *choroba stabilna/odpowiedź* otrzymują jedną z porównywanych interwencji, tj. cetuksymab wraz chemioterapią (związki platyny i 5-FU) bądź samą chemioterapię (związki platyny i 5-FU). Pacjenci w stanie *progresja* otrzymują opiekę paliatywną, złożoną z różnych form chemioterapii, leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zgodnie z obserwacjami w badaniu EXTREME.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

➤ Populacja ogólna (442 pacjentów)

Skuteczność kliniczna cetuksymabu w ogólnej populacji z SCCHN oceniano w wieloośrodkowym badaniu EXTREME, którego celem było wykazanie wyższości cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (222 pacjentów) nad terapią złożoną z samej chemioterapii (220 pacjentów).

Do badania EXTREME kwalifikowano pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi bez względu na lokalizację guza (nowotwory jamy ustnej, ustnej części gardła, krtani, krtaniowej części gardła), natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci z rakiem zlokalizowanym [REDACTED].

Wyniki badania dla populacji ogólnej wykazały, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia mediany OS o 2,7 miesiąca oraz do redukcji ryzyka zgonu o 20% w porównaniu do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię w populacji pacjentów włączonych do badania EXTREME. U pacjentów w populacji ogólnej przyjmujących cetuksymab zaobserwowano również wydłużenie mediany PFS o 2,3 miesiąca oraz redukcję ryzyka wystąpienia progresji o 46%.

➤ Wyodrębniona populacja spełniająca kryteria włączenia do programu lekowego (132 pacjentów)

W przedstawionej analizie ekonomicznej, **przebieg choroby modelowano w oparciu o dostarczone przez wnioskodawcę wyodrębnione dane dla subpopulacji ([REDACTED]) z badania EXTREME** odpowiadającej kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego (pacjenci z nawracającym i (lub) przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, [REDACTED]).

W wyodrębnionej podgrupie pacjentów z tego badania, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, stwierdzono dodatkową korzyść kliniczną [REDACTED] w grupie CET + PLA +5-FU [REDACTED]) w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię [REDACTED]. U pacjentów w grupie CET + PLA +5-FU, spełniających kryteria włączenia do programu, mediana PFS wyniosła [REDACTED] zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej [REDACTED].

Pacjenci w badaniu otrzymywali maksymalnie 6 cykli chemioterapii. Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed stwierdzeniem progresji choroby pozostawali w badaniu, a ich kontrole odbywały się co 6 tygodni, aż do momentu stwierdzenia progresji. Po maksymalnie 6 cyklach chemioterapii, pacjenci z grupy cetuksymabu, którzy wykazywali co najmniej stabilną chorobę, otrzymywali cetuksymab w monoterapii, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksycznych. Pacjenci z grupy samej chemioterapii, po maksymalnie 6 cyklach, nie otrzymywali dalej żadnego aktywnego leczenia, lecz byli obserwowani do czasu progresji choroby.

Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej cetuksymab wynosiła 19,1 miesiący, zaś w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię – 18,2 miesiący. W przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalną datę obserwacji założoną w badaniu (którzy wciąż żyli po 12 marca 2007), minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9 miesiący, a maksymalny 26,0 miesiący.

Komentarz AOTMiT

W modelu ekonomicznym nie przedstawiono wariantu analizy uwzględniającego parametry skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji z badania EXTREME. W związku z niepewnością oszacowań wnioskodawcy opartych na wyodrębnionej podgrupie z badania, w toku prac nad analizą weryfikacyjną, wnioskodawca został

wzewany do przedstawienia wpływu przyjęcia parametrów skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji na zmianę ICUR. Wymienione braki nie zostały uzupełnione przez wnioskodawcę¹.

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 36. Wartości użyteczności przyjęte w modelu

Stan	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości			
		Wartości minimalne	Wartości maksymalne	Różne wartości dla <i>stanu choroby stabilna/odpowiedź</i> w zależności od interwencji	
Choroba stabilna/odpowiedź	0,67	0,35	0,99	CET+ PLA+5-FU: 0,69	PLA+5-FU: 0,65
Progresja	0,52	0,11	0,93	0,52	

Komentarz AOTMiT

Agencja podkreśla, że wartość przyjętych użyteczności jest jednym z podstawowych parametrów wpływających na wyniki analizy ekonomicznej. Zgodnie z analizą wrażliwości przedstawioną przez wnioskodawcę, przyjęcie wartości minimalnych powoduje wzrost ICUR o 130% (1 060 434 PLN/QALY w wariancie bez RSS i [] z RSS).

Uwzględnione koszty

- *Prowadzenie programu lekowego:*
 - koszt cetuksymabu;
 - koszt leków podawanych w ramach chemioterapii, uwzględnionych w programie lekowym;
 - koszt kwalifikacji;
 - koszt podania leczenia;
 - koszt monitorowania leczenia;
- *Leczenie poza programem lekowym:*
 - koszt leków podawanych w ramach chemioterapii;
 - koszt podania leczenia;
 - koszt monitorowania leczenia;
- *Leczenie po wystąpieniu progresji choroby (w programie i poza programem):*
 - koszt leków podawanych w ramach chemioterapii paliatywnej (cetuksymab, 5-fluorouracyl, bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, gefitynib, metotreksat, paklitaksel, winorelbina);
 - koszt radioterapii;
 - koszt leczenia chirurgicznego;
 - koszt monitorowania choroby;
 - koszt podania leczenia;
 - koszt pobytu w hospicjum;
- *Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem.*

Wszystkie koszty leków szacowane były w oparciu o 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. oraz komunikat centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do lipca 2018 r. (komunikat DGL).

W każdym przypadku (z wyjątkiem cetuksymabu, którego podstawowy koszt przyjęto zgodnie z limitem finansowania określonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r.) ceny leków są cenami wynikającymi z komunikatu DGL (obliczonymi na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych

¹ W ramach uzupełnień wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości opisany jako *parametry skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji z badania EXTREME* (Scenariusz 1C), który pozostał niezmienny w stosunku do wariantu podstawowego analizy.

opakowań leku oraz kwocie refundacji). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważne liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych.

Tabela 37. Koszt opakowania leku Erbitux

Kategoria	Erbitux 1 fioł. po 20 ml	Erbitux 1 fioł. po 100 ml
Cena zbytu netto (PLN)	790,00 PLN	3950,00 PLN
Urzędowa cena zbytu (PLN)	853,20 PLN	4266,00 PLN
Cena hurtowa brutto (PLN)	895,86 PLN	4479,30 PLN
Wysokość limitu finansowania (PLN)	895,86 PLN	4479,30 PLN
Odpłatność (%)	bezpłatnie	bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	0 PLN	0 PLN
Koszt NFZ (PLN)	895,86 PLN	4479,30 PLN

Wnioskodawca zaproponował RSS polegający na

Tabela 38. Koszty leków wchodzących w skład porównywanych interwencji

Nazwa substancji czynnej	Podstawa oszacowania	Wielkość zdefiniowana przez model	Koszt 1 mg (PLN)	Koszt fiołki zdefiniowanej przez model (PLN)
Cetuksymab	NFZ (bez RSS)	fio ka 100 mg	8,9586	895,86
	Założenia wnioskodawcy (z RSS)			
	NFZ (bez RSS)	fio ka 500 mg	8,9586	4479,30
	Założenia wnioskodawcy (z RSS)			
Cisplatyna	DGL	fio ka 100 mg	0,4897	48,97
Karboplatyna	DGL	fio ka 600 mg	0,2247	134,80
5-FU	DGL	fiołka 2500 mg	0,0176	44,05

Wszystkie preparaty składające się na chemioterapię będącą komparatorem są refundowane przez płatnika publicznego w ramach katalogu C i wydawane pacjentom bezpłatnie.

W każdym przypadku założono brak strat leków, tzn. wykorzystanie jedynie tej części leku, za jaką płaci płatnik.

Tabela 39. Koszt leków w 3-tygodniowym cyklu w modelu

Technologia	Koszt 3-tygodniowego cyklu [PLN]
Cetuksymab + Karboplatyna + 5-FU (cykl początkowy)	14 735,50
Cetuksymab + Cisplatyna + 5-FU (cykl początkowy)	14 563,85
Cetuksymab + Karboplatyna + 5-FU (cykle 2-6)	12 047,92
Cetuksymab + Cisplatyna + 5-FU (cykle 2-6)	11 876,27
Karboplatyna + 5-FU	401,74
Cisplatyna + 5-FU	230,09

Tabela 40. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i różnicujących porównywane technologie w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych (w analizie podstawowej)
Koszt cetuksymabu bez RSS (limit finansowania)	895,86 PLN za fiołkę 100 mg	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r.

Koszt cetuksymabu z RSS (założenia wnioskodawcy)	■ PLN za fiolkę 100 m	Założenie wnioskodawcy
Koszt cisplatyny	51,73 PLN za fio kę 100 mg	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt karboplatyny	141,05 PLN za fiolkę 600 mg	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt 5-FU	45,22 PLN za fio kę 2500 mg	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt bleomycyny	102,12 PLN za fiolkę 15 U	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt docetakselu	59,83 PLN za fio kę 80 mg	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt metotreksatu	0,67 PLN za tabletkę 10 mg	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt paklitakselu	53,5 PLN za fiolkę 150 mg	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt winorelbiny	106,98 PLN za fiolkę 50 mg	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt i dawkowanie flukonazolu	40,53 PLN za DDD= 200 mg przez 14 dni	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: ChPL
Koszt i dawkowanie cyprofloksacyny	5,24 PLN za DDD= 1000 mg przez 7 dni	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: ChPL
Koszt i dawkowanie filgrastymu	920,35 PLN za DDD= 0,5 mln IU przez 14 dni, przy 70 mg masy ciała	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: wyn ki ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii
Koszt i dawkowanie soli rehydratacyjnych (Gastrolit)	9,02 PLN za DDD= 3 saszetki przez 7 dni	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: ChPL
Koszt i dawkowanie ondansetronu	64,33 PLN za DDD= 24 mg przez 5 dni	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: wyn ki ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii
Koszt i dawkowanie doksycyliny	33,78 PLN za DDD= 950 mg przez 8,5 dnia	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: wyn ki ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii.
Koszt i dawkowanie hydrokortyzonu	2,28 za 1 opakowanie	Komun kat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: wyn ki ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii.
Koszt podania leków	Podanie w ramach: hospitalizacji: 516,46 PLN ambulatorium: 516,46 PLN	Załącznik 1e do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 56/2018/DGL
Koszt konsultacji onkologicznych (ze specjalistą w dziedzinie onkologii)	64,60 PLN	Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 64/2018/DSOZ. Udziały pacjentów korzystających z poszczególnych świadczeń (W11, W12 i W13) w oparciu o wyniki ankiety oraz zapisy wnioskowanego programu lekowego.
Koszt badań obrazowych (TK i MRI)	TK: 484,55 PLN MRI: 806,05 PLN	Załącznik 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 22/2018/DSOZ.
Koszt radioterapii	6 381,40 PLN	Załącznik 1d do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ. Udziały pacjentów korzystających z poszczególnych świadczeń w oparciu o wyniki ankiety.
Koszt operacji chirurgicznych	27 182,15 PLN	Wartość hospitalizacji dla C01 z katalogu JGP.
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum	155,56 PLN	Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSOZ. Udziały pacjentów otrzymujących świadczenia w hospicjum domowym i stacjonarnym zgodnie z załącznikiem IV.7.1 do sprawozdania NFZ za IV kwartał 2017 r.
Parametry demograficzne	Powierzchnia ciała: 1,7 m ² Płeć: męczyzna Waga: 70 kg	Zgodnie z danymi z badania EXTREME. W analizie wrażliwości testowano jedynie większą powierzchnię ciała.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej (w nawiasach uwzględniono wyniki z RSS)

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Koszty całkowite, w tym	152 647,86 PLN (██████████ PLN)	35 457,38 PLN	117 190,48 PLN (██████████ PLN)
Koszt cetuksymabu	103 860,64 PLN (██████████ PLN)	0,00 PLN	103 860,64 PLN (██████████ PLN)
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICUR			461 854 PLN/QALY (██████████ PLN/QALY)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, leczenie CET+PLA+5-FU, jest droższe i skuteczniejsze od leczenia wyłącznie chemioterapią PLA+5-FU. ICUR dla powyższego porównania został oszacowany na poziomie 461 854 PLN/QALY w przypadku analizy bez RSS i ██████████ PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem wyników badania klinicznego dowodzącego wyższości ocenianej technologii nad refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Cena zbytu netto cetuksymabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (139 953 PLN/QALY), wynosi ██████████ dla opakowania 20 ml i ██████████ dla opakowania 100 ml.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- parametry skuteczności klinicznej (parametry krzywych Weibulla dla OS i PFS),
- profil bezpieczeństwa (udział pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych),
- przyjęte wartości użyteczności,
- możliwość podania cetuksymabu po progresji,
- dostosowanie zużycia cetuksymabu do tego obserwowanego w badaniu EXTREME,
- zużycie zasobów związane z podaniem leków,
- koszty podania leków,
- koszt hospicjum,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- dyskontowanie (wg zaleceń AOTMiT),
- koszt pełnych opakowań ocenianej technologii.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tabela 42. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
1A	Skuteczność kliniczna	parametry krzywych OS i PFS w grupie cetuksymab + chemioterapia i grupie chemioterapii: wartości maksymalne	wartości i ich SE dla wyników z badania EXTREME uzyskanych w populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu
1B		parametry krzywych OS i PFS w grupie cetuksymab + chemioterapia i grupie chemioterapii: wartości minimalne	
1C		Nie określono*	Parametry skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji z badania EXTREME
2A	Profil bezpieczeństwa	Udział pacjentów doświadczających AE w grupie cetuksymab + chemioterapia i w grupie chemioterapia: wartości minimalne	95% CI dla obserwacji z badania EXTREME (całej populacji biorącej udział w badaniu).
2B		Udział pacjentów doświadczających AE w grupie cetuksymab + chemioterapia i w grupie chemioterapia: wartości maksymalne	
3A	Wartości użyteczności	Wartości minimalne Choroba stabilna/odpowiedź: 0,35 Progresja: 0,11	95% CI przedział ufności dla wartości podstawowych
3B		Wartości maksymalne Choroba stabilna/odpowiedź: 0,99 Progresja: 0,93	
3C		Zróźnicowanie wartości użyteczności pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab + chemioterapię a grupą otrzymującą wyłącznie chemioterapię Choroba stabilna/odpowiedź: w grupie CET+PLA+5-FU 0,69 w grupie PLA+5-FU 0,65 Progresja: 0,52	Wartości uwzględniające zmiany użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych
4	Podanie cetuksymabu po progresji	Udział pacjentów przyjmujących cetuksymab po progresji: w grupie cetuksymab + chemioterapia: 1,5% w grupie chemioterapia: 3,7%	Obserwacje z badania EXTREME
5	Zużycie cetuksymabu	Wartość „No” w komórce C27 arkusza „Resource use and cost”	Brak uwzględnienia realnego zużycia, obserwowanego w badaniu EXTREME i przyjęcie wartości wynikających wprost z założeń modelu
6	Zużycie zasobów związane z podaniem leków	Średnie zużycie podane przez ekspertów klinicznych w ankiecie	
7	Koszty podania leków	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003) przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	Wycena punktowa procedur zgodnie z wyceną w programach lekowych
8	Koszt hospicjum	Liczba osobodni w hospicjum: 0	Brak uwzględnienia tego parametru w oryginalnym modelu wnioskodawcy, brak możliwości ograniczenia zużycia kosztów do jednego cyklu
9A	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty o 25% niższe od wariantu podstawowego	W związku z dużą niepewnością oszacowania kosztów przyjęto szeroki, 25% zakres zmienności.
9B		Koszty o 25% wyższe od wariantu podstawowego	
10	Dyskontowanie	Stopa dyskontowania kosztów: 0% Stopa dyskontowania efektów zdrowotnych: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016
11	Powierzchnia ciała	1,83m ²	Powierzchnia ciała określona przez NICE na bazie ankiet z 3 brytyjskich centrów onkologicznych [NICE 2008]

12	Koszt pełnych opakowań ocenianej technologii.	Alternatywny koszt cetuksymabu z perspektywy świadczeniodawcy, tj. koszt pełnych opakowań ocenianej technologii (z uwzględnieniem waste)	Założenie wnioskodawcy
----	---	--	------------------------

* W ramach uzupełnień wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości opisany jako *parametry skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji z badania EXTREME* (Scenariusz 1C), który pozostał niezmienny w stosunku do wariantu podstawowego analizy.

Tabela 43. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości

Scenariusz	ICUR/QALY	
	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Wariant podstawowy	461 854 PLN	
1A	499 769 PLN	
1B	446 579 PLN	
1C	461 854 PLN	
2A	461 924 PLN	
2B	461 758 PLN	
3A	1 060 434 PLN	
3B	295 215 PLN	
3C	425 775 PLN	
4	459 811 PLN	
5	586 681 PLN	
6	516 026 PLN	
7	458 170 PLN	
8	441 212 PLN	
9A	461 869 PLN	
9B	461 839 PLN	
10	461 854 PLN	
11	499 769 PLN	
12	471 292 PLN	

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku 4 scenariuszy oszacowane wartości ICUR różniły się od wartości oszacowanych w analizie podstawowej o więcej niż 10%:

- przyjęcie minimalnych wartości użyteczności (scenariusz 3A) powodowało wzrost oszacowanej wartości ICUR o 130%, natomiast przyjęcie wartości maksymalnej (scenariusz 3B) powodowało spadek oszacowanej wartości ICUR o 36%
- pominięcie dostosowania zużycia cetuksymabu do obserwacji z badania EXTREME (scenariusz 5) powodowało wzrost oszacowanej wartości ICUR o 25-27%
- przyjęcie założenia o zużyciu zasobów związanych z podaniem leków wynikających z odpowiedzi uzyskanych w ankiecie (scenariusz 6) powodowało wzrost oszacowanej wartości ICUR o 12-18%.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Analiza wykazała, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest zawsze droższe od leczenia wyłącznie chemioterapią opartą na platynie oraz w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w porównaniu z samą chemioterapią opartą na platynie jest kosztowo efektywne (dla progu 139 953 PLN/QALY) wynosi <1% dla ceny bez RSS i [] z RSS (wartości odczytane z wykresu).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Przebieg choroby modelowano w oparciu o wyodrębnione dane dla subpopulacji z badania EXTREME odpowiadającej kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator w analizie przyjęto stosowanie chemioterapii złożonej z pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna) i 5-fluorouracylu.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę płatnika publicznego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Z uwagi na niepewność dotyczącą wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji, mającego przy tym istotny wpływ na wynik analizy ekonomicznej, w ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła alternatywny scenariusz analizy wrażliwości, w którym testowano przyjęcie wartości wykorzystanych w AWA nr AOTM-OT-4351-4/2013.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności (tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne) objęcia finansowaniem cetuksymabu (Erbitux) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, na podstawie której stwierdzono istotną statystycznie większą skuteczność terapii uzupełnionej cetuksymabem (Erbitux) w zakresie OS i PFS.

Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (pacjenta i NFZ) ze względu na fakt, że większość leków uwzględnionych w analizie wydawanych jest bezpłatnie, a leki objęte współpłaceniem wchodziły w skład leczenia zdarzeń niepożądanych, które mają niewielki wpływ na wyniki analizy.

Wybór komparatorów

Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano schemat chemioterapii obejmujący związki platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz fluorouracyl.

Wszystkie preparaty składające się na chemioterapię będącą komparatorem są refundowane przez płatnika publicznego w ramach katalogu C i wydawane pacjentom bezpłatnie.

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, odpowiadający w modelu 201 3-tygodniowym cykлом (ok.13 lat).

Struktura modelu

Przedstawiony przez wnioskodawcę model ekonomiczny składa się z trzech stanów: choroba stabilna/odpowiedź, progresja oraz zgon. Przyjęto, że jedynie pacjenci w stanie *choroba stabilna/odpowiedź* otrzymują jedną z porównywanych interwencji, tj. cetuksymab wraz chemioterapią (związki platyny i 5-FU) bądź samą chemioterapię. Pacjenci w stanie *progresja* otrzymują opiekę paliatywną, złożoną z różnych form chemioterapii, leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zgodnie z obserwacjami w badaniu EXTREME. Wnioskodawca analizował bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów, tj. koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kolejnych linii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

Wartości użyteczności

Przyjęte w modelu wartości użyteczności uzyskano metodą mapowania wyników uzyskanych z kwestionariusza QLQ-C30 oceniającego stan zdrowia/jakość życia pacjentów w badaniu EXTREME. Ograniczeniem takiej metody była konieczność zastosowania algorytmu przygotowanego dla innej choroby nowotworowej (rak trzustki). Wybór metody wnioskodawca uzasadniał brakiem możliwości odnalezienia alternatywnych wartości użyteczności.

Agencja zwraca uwagę, że wartość przyjętych użyteczności jest jednym z podstawowych parametrów wpływających na wyniki analizy ekonomicznej. Przyjęcie wartości minimalnych powoduje wzrost ICUR o 130% (1 060 434 PLN/QALY w wariancie bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS).

W AWA nr AOTM-OT-4351-4/2013 oceniającej stosowanie cetuksymabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia zostały oszacowane na podstawie [REDACTED]

W przytoczonej AWA nr AOTM-OT-4351-4/2013, wartość użyteczności dla ogólnie leczonych pacjentów przyjęto jako [REDACTED] natomiast dla pacjentów w stanie progresji, wartość użyteczności ustalono na poziomie [REDACTED]

Agencja podkreśla również, że zmiany wartości użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi nie były uwzględniane w analizie podstawowej.

Z uwagi na niepewność dotyczącą parametru wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji, mającego przy tym istotny wpływ na wynik analizy ekonomicznej, w ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła alternatywny scenariusz analizy wrażliwości, w którym testowano przyjęcie wartości wykorzystanych w AWA nr AOTM-OT-4351-4/2013.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna

W przedstawionej analizie ekonomicznej, **przebieg choroby modelowano w oparciu o dostarczone przez wnioskodawcę wyodrębnione dane dla subpopulacji ([REDACTED]) z badania EXTREME** odpowiadające kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego (pacjenci z nawracającym i (lub) przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, [REDACTED])

Populacja ogólna, która obejmowała również pacjentów [REDACTED], charakteryzowała się znacznie gorszymi efektami leczenia w porównaniu do wyodrębnionej populacji docelowej.

Znaczne zróżnicowanie wyników skuteczności cetuksymabu w zależności od lokalizacji nowotworu stanowiło również przedmiot analizy NICE². Komisja zwróciła uwagę, że nieznanym jest aktualnie mechanizm biologiczny, który mógłby wyjaśnić różnice w skuteczności cetuksymabu pomiędzy różnymi typami nowotworów.

² National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination – Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck, 2017.

Tabela 45. Wyniki analizy w podgrupach z uwzględnieniem lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu. Mediana OS i PFS (miesiące) oraz wartość HR

EXTREME		Liczba pacjentów	CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)	
			OS	PFS	OS	PFS	OS	PFS
Ognisko pierwotne	jama ustna	88	11,0	6,1	4,4	2,8	0,42 (0,26; 0,67)	0,34 (0,21; 0,55)
	ustna część gardła	149	10,9	5,9	7,9	4,3	0,85 (0,58; 1,23)	0,50 (0,34; 0,74)
	krtań	111	8,6	5,4	8,4	4,1	0,99 (0,65; 1,51)	0,67 (0,43; 1,03)
	krtańniowa część gardła	62	8,4	5,7	8,9	4,1	1,14 (0,64; 2,04)	0,80 (0,44; 1,47)

Wybór populacji docelowej, zawężonej w stosunku do ogólnej populacji z badania EXTREME, został uzasadniony przez Wnioskodawcę możliwością stosowania cetuksymabu u pacjentów osiągających największe korzyści z leczenia. Jednakże, zgodnie ze stanowiskiem NICE i analityków AOTMiT, dane kliniczne z podgrup badania EXTREME nie są wystarczająco wiarygodne do wykorzystania w modelu ekonomicznym. Istotnym ograniczeniem jest niewielka populacja ([] pacjentów) w porównaniu z całą populacją badaną (n = 442), co zwiększa niepewność związaną z oceną skuteczności opartą na danych z podgrupy.

Komisja NICE wyraziła ponadto wątpliwości dotyczące ekstrapolacji wyników badania w celu oszacowania przeżycia w modelu ekonomicznym. Uznano, że istnieje znaczna niepewność co do wyników analiz przeprowadzonych przez wnioskodawcę, a wiarygodne oszacowanie efektywności kosztowej dla cetuksymabu i chemioterapii opartej na związkach platyny, przewyższałoby przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania.

Agencja podkreśla, że **w modelu ekonomicznym nie przedstawiono wariantu analizy uwzględniającego parametry skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji z badania EXTREME**. W związku z niepewnością oszacowań wnioskodawcy opartych na wyodrębnionej podgrupie z badania, w toku prac nad analizą weryfikacyjną wnioskodawca został wezwany do przedstawienia wpływu przyjęcia parametrów skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji na zmianę ICUR. Wymienione braki nie zostały uzupełnione przez wnioskodawcę.

Agencja zwraca ponadto uwagę, że w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę nie uzasadniono wyboru rozkładu Weibulla jako najodpowiedniejszej metody dopasowania krzywych dla dostępnych danych i nie przedstawiono alternatywnych metod parametryzacji krzywych PFS i OS z badania EXTREME. Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy, adaptowany model nie pozwala na parametryzację krzywych PFS i OS w oparciu o rozkład inny niż Weibulla. W analizie wrażliwości testowano parametry zmienności opisujące ten rozkład (scenariusze 1A i 1B analizy wrażliwości).

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia po progresji, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

Wszystkie preparaty składające się na chemioterapię będącą komparatorem są refundowane przez płatnika publicznego w ramach katalogu C i wydawane pacjentom bezpłatnie.

W obliczeniach w modelu ekonomicznym wykorzystywano tylko Erbitux w opakowaniu 100 mg (1mg cetuksymabu w fiolece 20 ml), nie uwzględniono natomiast preparatu Erbitux w opakowaniu 500 mg (1mg cetuksymabu w fiolece 100 ml), który również był przedmiotem wniosku o refundację.

W podstawowym wariantcie analizy, model ekonomiczny zakłada uwzględnienie zmniejszonej liczby zużytych fiolek cetuksymabu oszacowanej w oparciu o dane z badania EXTREME, a nie z dawkowania przyjętego w ChPL. Analizująca ten aspekt Komisja NICE zaznaczyła, że przyjęta przez wnioskodawcę metodyka oszacowania dawkowania jest niejasna w odniesieniu do całkowitej dawki podawanej na cykl, zakresu tego dawkowania w praktyce oraz wpływu na skuteczność leczenia. W opinii NICE, istnieje zbyt duża niepewność związana z przyjęciem dawkowania cetuksymabu opartego na zmniejszonym zużyciu leku w badaniu EXTREME, wobec czego, w analizie opłacalności należy uwzględnić standardowy schemat dawkowania.

Przewidywana liczba zużytych fiolek leku wynikająca z przyjętego w programie lekowym dawkowania cetuksymabu stanowi wariant analizy wrażliwości (scenariusz 5). Uwzględnienie tego wariantu związane jest z wzrostem ICUR o 25-27% (516 026 PLN/QALY w wariantcie bez RSS i [] PLN/QALY z RSS).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymano oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,
3. analizowano kierunek zmian w kolejnych scenariuszach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono inny model dotyczący podobnej, choć szerszej niż wnioskowana populacji (pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami) (Hannouf 2012). Przeprowadzono analizę konwergencji, poprzez porównanie najważniejszego parametru wynikowego, tj. ICUR, który w alternatywnym modelu oszacowano na 386 000 CAD/QALY. Z uwagi na fakt, że nie dysponowano zaimplementowaną wersją alternatywnego modelu, nie podstawiano do tego modelu polskich danych kosztowych.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono alternatywny wariant analizy ekonomicznej uwzględniający parametr wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji () przyjęty na podstawie AWA nr AOTM-OT-4351-4/2013 oraz uwzględnienie zużycia cetuksymabu w oparciu o dawkowanie na podstawie ChPL Erbitux (standardowy schemat dawkowania, przyjęty przez NICE jako właściwy w ocenie efektywności kosztowej cetuksymabu).

Pozostałe parametry analizy ekonomicznej przyjęto z założeniami wnioskodawcy dla analizy podstawowej. Do obliczeń wykorzystano model ekonomiczny wnioskodawcy.

Wyniki alternatywnego oszacowania Agencji, wykazały, że ICUR dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU jest wyższy o 59-61% od wariantu podstawowego i wynosi 742 724 PLN/QALY w przypadku analizy bez RSS i PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem cetuksymabu (Erbitux) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.

W przedstawionej analizie ekonomicznej, przebieg choroby modelowano w oparciu o dostarczone przez wnioskodawcę wyodrębnione dane dla subpopulacji z badania EXTREME odpowiadającej kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Jednakże, zgodnie ze stanowiskiem NICE i analityków AOTMiT, dane kliniczne z podgrup badania EXTREME nie są wystarczająco wiarygodne do wykorzystania w modelu ekonomicznym. Istotnym ograniczeniem jest niewielka populacja () pacjentów) w porównaniu z całą populacją badaną (n = 442), co zwiększa niepewność związaną z oceną skuteczności opartą na danych z podgrupy.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, na podstawie której stwierdzono istotną statystycznie większą skuteczność terapii uzupełnionej cetuksymabem (Erbitux) w zakresie OS i PFS.

Wyniki analizy wykazały, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, leczenie CET+PLA+5-FU, jest droższe i skuteczniejsze od leczenia wyłącznie chemioterapią PLA+5-FU. ICUR dla powyższego porównania został oszacowany na poziomie 461 854 PLN/QALY w przypadku analizy bez RSS i ████████ PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”.

Populacja docelowa

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [redacted] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, tj.

[redacted]

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu,
- scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty leczenia w przypadku refundacji cetuksymabu.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono poniższe koszty:

- prowadzenie programu lekowego:
 - koszt cetuksymabu;
 - koszt leków podawanych w ramach chemioterapii, uwzględnionych w programie lekowym;
 - koszt kwalifikacji;
 - koszt podania leczenia;
 - koszt monitorowania leczenia;
- leczenie poza programem lekowym:
 - koszt leków podawanych w ramach chemioterapii;
 - koszt podania leczenia;
 - koszt monitorowania leczenia;

- leczenie po wystąpieniu progresji choroby (w programie i poza programem):
 - koszt leków podawanych w ramach chemioterapii paliatywnej;
 - koszt radioterapii;
 - koszt leczenia chirurgicznego;
 - koszt monitorowania choroby;
 - koszt podania leczenia;
 - koszt pobytu w hospicjum;
- koszt zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem.

Model analizy wpływu na budżet korzysta z danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej. Koszty zostały szczegółowo omówione w 5 rozdziale raportu („Ocena analizy ekonomicznej”).

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

Produkty lecznicze mają być dostępne w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca zakłada refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 1057.0.

Cetuksymab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1057.0, Cetuximab, w dwóch programach lekowych:

- B4. Leczenia raka jelita grubego.
- B.52. Leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie.

RSS

Wnioskodawca zaproponował RSS [REDACTED].

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

Populacja oceniana wskazana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym obejmuje pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

Wnioskodawca rozważył kilka scenariuszy różniących się liczebnością docelowej populacji, którą szacował w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów, zalecenia PTOK, piśmiennictwo oraz opinie ekspertów klinicznych.

Kolejne etapy oszacowań liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 46. Liczebność populacji docelowej we wniosku.

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

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie, które nie zostały dopuszczone do dalszych prac decyzją Prezesa AOTMiT. W związku z tym nie można wykorzystać żadnych dodatkowych danych przy wyliczaniu populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

W modelu w ramach analizy scenariuszowej testowano założenia dotyczące liczebności docelowej populacji oraz dodatkowo parametry dotyczące kosztów leczenia działań niepożądanych. Formalna analiza wrażliwości została ograniczona do analizy skrajnych scenariuszy.

Udziały w rynku

W BIA przyjęto takie same założenia dotyczące udziałów jak w analizie ekonomicznej. Założono, że w scenariuszu nowym włączanych do modelu pacjentów z chorobą stabilną lub odpowiadających na leczenie, 31,7% pacjentów przyjmie schemat CET + karboplatyna + 5-FU i 68,3% pacjentów schemat CET + cisplatyna + 5-FU. Po progresji mają być podawane: 5-FU, bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, metotreksat i paklitaksel, w stosunku przedstawionym w poniższej tabeli.

Następnie, od 7 cyklu, u wszystkich pacjentów ma być podawany wyłącznie cetuksymab, a po progresji te same leki w tym samym stosunku, co w przypadku pierwszych 6 cykli.

W scenariuszu istniejącym, w którym pierwotną interwencją jest platyna + 5-FU wnioskodawca przedstawił nieznacznie różny stosunek zużycia platyn: 37,2% schemat karboplatyna + 5-FU i 62,8% schemat cisplatyna + 5-FU.

Tabela 48. Udział pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia.

Lek lub schemat leczenia	Pierwotna interwencja: CET+PLA+5-FU				Pierwotna interwencja: PLA+5-FU			
	6 pierwszych cykli		cykle 7+		6 pierwszych cykli		cykle 7+	
	S/O	P	S/O	P	S/O	P	S/O	P
Cetuksymab + karboplatyna + 5-FU	31,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cetuksymab + cisplatyna + 5-FU	68,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cetuksymab	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Karboplatyna + 5-FU	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	37,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Cisplatyna + 5-FU	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	62,8%	0,0%	0,0%	0,0%
5-FU	0,0%	4,4%	0,0%	4,4%	0,0%	2,9%	0,0%	2,9%
Bleomycyna	0,0%	2,6%	0,0%	2,6%	0,0%	2,9%	0,0%	2,9%
Karboplatyna	0,0%	4,4%	0,0%	4,4%	0,0%	3,7%	0,0%	3,7%
Cisplatyna	0,0%	3,6%	0,0%	3,6%	0,0%	4,0%	0,0%	4,0%
Docetaksel	0,0%	4,1%	0,0%	4,1%	0,0%	4,0%	0,0%	4,0%
Gefitynib	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Metotreksat	0,0%	7,0%	0,0%	7,0%	0,0%	5,9%	0,0%	5,9%
Paklitaksel	0,0%	5,7%	0,0%	5,7%	0,0%	5,1%	0,0%	5,1%
Winorelbina	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

S/O – choroba stabilna lub odpowiedź na leczenie, P – okres po stwierdzeniu progresji.

Koszty

Model analizy wpływu na budżet korzysta z danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej. Koszty zostały szczegółowo omówione w 5 rozdziale AWA („Ocena analizy ekonomicznej”).

Poniżej przedstawiono jedynie koszty dotyczące zdarzeń niepożądanych, które zostały wykorzystane przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości w wariancie podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

Tabela 49. Koszty zdarzeń niepożądanych w zależności od wariantu – analiza podstawowa i analiza wrażliwości.

Koszty zdarzeń niepożądanych	Koszt podstawowy	Koszty minimalne: koszt mniejszy o 25%	Koszty maksymalne: koszt większy o 25%
		75%	125%
Anemia 3. stopnia	126,63 PLN	94,97 PLN	158,29 PLN
Anemia 4. stopnia	612,71 PLN	459,53 PLN	765,89 PLN
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 3. stopnia)	1 133,48 PLN	850,11 PLN	1 416,85 PLN
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 4. stopnia)	1 176,75 PLN	882,56 PLN	1 470,93 PLN
Trombocytopenia 3. stopnia	46,27 PLN	34,70 PLN	57,84 PLN
Trombocytopenia 4. stopnia	99,37 PLN	74,52 PLN	124,21 PLN
M/S/D* 2. stopnia	22,91 PLN	17,18 PLN	28,64 PLN
M/S/D* 3. stopnia	41,84 PLN	31,38 PLN	52,30 PLN
M/S/D* 4. stopnia	136,48 PLN	102,36 PLN	170,60 PLN
Nudności i wymioty 2. stopnia	72,88 PLN	54,66 PLN	91,11 PLN
Nudności i wymioty 3. stopnia	78,29 PLN	58,72 PLN	97,87 PLN
Nudności i wymioty 4. stopnia	154,00 PLN	115,50 PLN	192,51 PLN

*M/S/D - mucositis/stomatitis/dysfagia

Długość cyklu

Model analizy wpływu na budżet zbudowano w oparciu o cykle terapii o długości 21 dni. Rok analizy składa się zatem z 17 cykli, a cały model z 34 cykli.

Zużycie leku

Wnioskodawca założył, że w wariantcie najbardziej prawdopodobnym zużycie leku będzie wynosiło dla:

- opakowania 20 ml 4296 i 6432 opakowań odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji,
- opakowania 100 ml 1580 i 2366 opakowań odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

Tabela 50. Określenie rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją

Określenie rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją	wg modelu wnioskodawcy		wg złożonego wniosku	
	Rok I refundacji	Rok II refundacji	Rok I refundacji	Rok II refundacji
Wariant najbardziej prawdopodobny				
Cetuksymab 100 mg, 1 fiol. po 20 ml	4296	6432	4 470	6 320
Cetuksymab 500 mg, 1 fiol. po 100 ml	1580	2366	850	1 200
Wariant minimalny				
Cetuksymab 100 mg, 1 fiol. po 20 ml	3061	4583	-	-
Cetuksymab 500 mg, 1 fiol. po 100 ml	1126	1686	-	-
Wariant maksymalny				
Cetuksymab 100 mg, 1 fiol. po 20 ml	5531	8282	-	-
Cetuksymab 500 mg, 1 fiol. po 100 ml	2035	3047	-	-

Komentarz Agencji

- Założenia dotyczące rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia leku refundacją nie pozwalają na zaspokojenie ilościowego zapotrzebowania wynikającego z modelu wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym to osób zarówno w 1. jak i 2 roku refundacji.

Wariant najbardziej prawdopodobny (bez RSS)

W wariantcie analizy nieuwzględniającym proponowane przez wnioskodawcę rozwiązania RSS, szacowane roczne koszty terapii dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wyniosą 13 963 248 PLN i 22 262 582 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Roczne koszty refundacji cetuksymabu dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wyniosą 10 928 161 PLN i 16 362 509 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Szacowany roczny wzrost wydatków NFZ wyniesie 11 322 579 PLN i 17 538 803 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Tabela 51. Wyniki dla scenariusza istniejącego najbardziej prawdopodobnego.

Kategoria kosztów	Koszty	
	1. rok	2. rok
Koszt cetuksymabu	0 PLN	0 PLN
Koszt chemioterapii i radioterapii	443 910 PLN	666 230 PLN
Koszt podania leczenia	1 359 287 PLN	1 611 522 PLN
Koszt monitorowania leczenia	275 675 PLN	435 988 PLN
Koszt opieki paliatywnej	499 549 PLN	1 947 793 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	62 247 PLN	62 247 PLN
Razem	2 640 669 PLN	4 723 779 PLN

Tabela 52. Wyniki dla scenariusza nowego najbardziej prawdopodobnego (bez RSS).

Kategoria kosztów	Koszty	
	1. rok	2. rok
Koszt cetuksymabu	10 928 161 PLN	16 362 509 PLN
Koszt chemioterapii i radioterapii	368 176 PLN	665 074 PLN
Koszt podania leczenia	1 897 514 PLN	2 517 505 PLN
Koszt monitorowania leczenia	352 487 PLN	658 026 PLN
Koszt opieki paliatywnej	357 132 PLN	1 999 690 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	59 778 PLN	59 778 PLN
Razem	13 963 248 PLN	22 262 582 PLN

Tabela 53. Wyniki inkrementalne dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego vs scenariusz istniejący (bez RSS).

Kategoria kosztów	Koszty	
	1. rok	2. rok
Koszt cetuksymabu	10 928 161 PLN	16 362 509 PLN
Koszt chemioterapii i radioterapii	-75 735 PLN	-1 156 PLN
Koszt podania leczenia	538 227 PLN	905 984 PLN
Koszt monitorowania leczenia	76 812 PLN	222 039 PLN
Koszt opieki paliatywnej	-142 417 PLN	51 897 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	-2 469 PLN	-2 469 PLN
Razem	11 322 579 PLN	17 538 803 PLN

Wariant najbardziej prawdopodobny



Tabela 54. Wyniki inkrementalne dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego vs scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Koszty	
	1. rok	2. rok
Koszt cetuksymabu		
Koszt chemioterapii i radioterapii		
Koszt podania leczenia		
Koszt monitorowania leczenia		
Koszt opieki paliatywnej		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Razem		

Analiza wrażliwości

Jedną ze zmiennych testowanych w analizie scenariuszowej jest liczebność populacji docelowej. Dodatkowo, poszczególne scenariusze będą się różniły częstością występowania zdarzeń niepożądanych i kosztami ich leczenia. W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie w poszczególnych scenariuszach istniejących.

Tabela 55. Liczebność populacji w zależności od wariantu analizy.

Wariant szacunków	Liczebność populacji	
	1. rok	2. rok
Najbardziej prawdopodobny		
Minimalny		
Maksymalny		

Tabela 56. Przyjęte parametry w zakresie profilu bezpieczeństwa – analiza podstawowa i analiza wrażliwości.

Profil bezpieczeństwa (udział pacjentów doświadczających AE w grupie)	Wartości minimalne		Wartości maksymalne		Wartości podstawowe	
	Cetuksymab + PLA + 5-FU	PLA + 5-FU	Cetuksymab + PLA + 5-FU	PLA + 5-FU	Cetuksymab + PLA + 5-FU	PLA + 5-FU
Anemia 3. stopnia	8,8%	15,1%	17,7%	25,8%	13,2%	20,5%
Anemia 4. stopnia	0,1%	0,0%	3,6%	2,2%	1,8%	0,9%
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 3. stopnia)	15,2%	11,8%	25,9%	21,7%	20,5%	16,7%
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 4. stopnia)	1,5%	4,7%	6,7%	12,0%	4,1%	8,4%
Trombocytopenia 3. stopnia	6,8%	7,0%	15,1%	15,3%	11,0%	11,2%
Trombocytopenia 4. stopnia	0,0%	0,0%	0,0%	2,9%	0,0%	1,4%
M/S/D* 2. stopnia	23,2%	18,1%	35,2%	29,3%	29,2%	23,7%
M/S/D* 3. stopnia	5,7%	6,2%	13,5%	14,2%	9,6%	10,2%
M/S/D* 4. stopnia	0,0%	0,3%	2,2%	4,3%	0,9%	2,3%
Nudności i wymioty 2. stopnia	40,0%	34,9%	53,1%	47,9%	46,6%	41,4%
Nudności i wymioty 3. stopnia	5,3%	3,6%	12,9%	10,3%	9,1%	7,0%
Nudności i wymioty 4. stopnia	0,0%	0,0%	0,0%	2,2%	0,0%	0,9%
Gorączka (pyrexia) 3. lub 4. stopnia	0,0%	0,0%	0,0%	2,2%	0,0%	0,9%
Wysypka/rumień 3. lub 4. stopnia	3,9%	0,0%	10,7%	0,0%	7,3%	0,0%

Na podstawie powyższych założeń otrzymano następujące wyniki analizy wrażliwości.

W przypadku **braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariacie** dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na 8,07 mln PLN w 1. roku refundacji i 12,50 mln PLN w 2. roku. W **maksymalnym wariacie** oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio: 14,57 mln PLN i 22,57 mln PLN. Natomiast w przypadku

Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości – wariant minimalny i maksymalny.

Kategoria kosztów	Koszty	
	1. rok	2. rok
Wariant minimalny bez RSS		
Koszt cetuksymabu	7 786 315 PLN	11 658 287 PLN
Scenariusz nowy - Razem	9 927 544 PLN	15 840 819 PLN
Wyniki inkrementalne (razem)	8 069 284 PLN	12 498 344 PLN
Koszt cetuksymabu		
Scenariusz nowy - Razem		

Kategoria kosztów	Koszty	
	1. rok	2. rok
Wyniki inkrementalne (razem)		
Wariant maksymalny bez RSS		
Koszt cetuksymabu	14 070 008 PLN	21 066 730 PLN
Scenariusz nowy - Razem	18 029 033 PLN	28 714 426 PLN
Wyniki inkrementalne (razem)	14 570 718 PLN	22 574 106 PLN
Koszt cetuksymabu		
Scenariusz nowy - Razem		
Wyniki inkrementalne (razem)		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie na podstawie danych KRN, wytycznych PTOK, ekspertów oraz odsetków z danych literaturowych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Omówione w analizie ekonomicznej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	n/d	Nie dotyczy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia dotyczące rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia leku refundacją nie pozwalają na zaspokojenie ilościowego zapotrzebowania wynikającego z modelu wnioskodawcy. Szczegóły w tabeli 48
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,

- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Niepewność szacunków dotyczących liczebności populacji docelowej.
- Wykorzystanie danych z modelu ekonomicznego do większości obliczeń.
Ograniczenia wymienione przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej, dotyczące danych wykorzystanych w obu analizach – ekonomicznej i wpływu na budżet:
- Część zużycia zasobów przyjęto zgodnie z wynikami ankiety skierowanej [redacted], pod uwagę brano jedynie te wartości, które wydawały się spójne (z zapisami programu, z innymi odpowiedziami w ankiecie itd.) i prawdopodobne.
- Składowe postępowania po progresji również przyjęto zgodnie z obserwacjami z badania EXTREME, uzupełniając je o świadczenia hospicyjne. Fakt, że w badaniu EXTREME po progresji zbierano tylko dane dotyczące radioterapii, zabiegów chirurgicznych i chemioterapii paliatywnej ogranicza obraz leczenia chorych w ostatnim stadium choroby.
- Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (pacjenta i NFZ) ze względu na fakt, że większość leków uwzględnionych w analizie wydawanych jest bezpłatnie, a leki objęte współpłaceniem wchodziły w skład leczenia zdarzeń niepożądanych, które mają niewielki wpływ na wyniki analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT:

- [redacted], na których bazuje swoje szacowania dotyczące populacji, co obniża wiarygodność użytych danych.
- Odsetek pacjentów z poszczególnymi lokalizacjami nowotworu, podany przez wnioskodawcę jako odnaleziony w literaturze, nie został odnaleziony przez Agencję w publikacji podanej przez przypis.
- Założenia dotyczące rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia leku refundacją nie pozwalają na zaspokojenie ilościowego zapotrzebowania wynikającego z modelu wnioskodawcy.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała znaczących ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [redacted] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, [redacted]

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozpatrywano scenariusze:

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu cetuksymabu (Erbitux), stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (nawrotowym lub z przerzutami),

W analizie rozważono 2-letni horyzont czasowy.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycje rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne.

Komentarz Agencji

Tabela 59. Porównanie danych z DGL

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Średni koszt opakowania

Komentarz Agencji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania

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

Komentarz Agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 61. Roczne koszty refundacji [REDACTED]

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

[REDACTED]

Tabela 62. Zestawienie wyników inkrementalnych BIA dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego vs scenariusz istniejący [REDACTED] z oszczędnościami zaproponowanymi przez wnioskodawcę.

	1. rok	2. rok
Wyniki inkrementalne dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego vs scenariusz istniejący (z RSS)	[REDACTED]	[REDACTED]
Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników zaproponowane przez wnioskodawcę	[REDACTED]	[REDACTED]

Komentarz Agencji

- Scenariusz przedstawiony przez wnioskodawcę odnosi się jedynie do wydatków inkrementalnych (wyników BIA) [REDACTED]

[REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab) w leczeniu r/m SCCHN przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.02.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Erbitux, cetuximab.

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

Odnaleziono natomiast 4 rekomendacje dotyczące stosowania cetuksymabu we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami: 2 pozytywne (jedna warunkowa), 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.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne – Erbitux w leczeniu SCCHN

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść rekomendacji
NICE 2017	Pozytywna warunkowa	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.
HAS 2010	Pozytywna	Rada Przejrzystości 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 określiła wartość terapeutyczną wynikającą ze stosowania cetuksymabu jako ważną/wysoką.
PBAC 2016	Negatywna	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.
SMC 2009	Brak rekomendacji z powodu braku wniosku	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.

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 64. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji		Warunki i ograniczenia refundacji		RSS	
	20 ml	100 ml	20 ml	100 ml	20 ml	100 ml
Austria	0%*		finansowany w ramach budżetu szpitali*		nie	
Belgia	100%		cykl1: skojarzony z cisplatyną (KPS >80%); cykl 2: karboplatyna jeśli nietolerowana terapia z cisplatyną		nie	
Bułgaria	100%	nie dotyczy	brak ograniczeń	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy		nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	
Czechy	100%		dla grupy pacjentów z lokalizacją nowotworu w obrębie jamy ustnej i z KPS >90		nie	
Dania	100%		brak ograniczeń	brak ograniczeń	nie	
Estonia	100%	nie dotyczy	dla pacjentów z (ECOG 0-1) i mają przeciwwskazania do cisplatyny	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Finlandia	0%*		finansowany w ramach budżetu szpitali*		nie	
Francja	100%		brak ograniczeń		nie	
Grecja	100%	nie dotyczy	brak ograniczeń	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Hiszpania	100%	nie dotyczy	brak ograniczeń	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Holandia	100%		brak ograniczeń		nie	
Irlandia	100%		brak ograniczeń		nie	
Islandia	nie dotyczy		nie dotyczy		nie dotyczy	
Liechtenstein	nie dotyczy		nie dotyczy		nie dotyczy	
Litwa	100%	nie dotyczy	cetuksymab + cisplatyna dla pacjentów z przerzutami, w stanie sprawności (ECOG 0-1)	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Luksemburg	100%		brak ograniczeń		nie	
Łotwa	0%	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy		nie dotyczy		nie dotyczy	
Niemcy	100%		brak ograniczeń		nie	
Norwegia	100%		brak ograniczeń		nie	
Portugalia	0%	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Rumunia	100%	nie dotyczy	brak ograniczeń	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Słowacja	100%	nie dotyczy	brak ograniczeń	nie dotyczy	nie	nie dotyczy
Słowenia	100%		brak ograniczeń		nie	
Szwajcaria	100%		refundacja w skojarzeniu z cisplatyną		nie	
Szwecja	0%*		finansowany w ramach budżetu szpitali*		nie	
Węgry	100%		brak ograniczeń		nie	
Wielka Brytania	100%		brak ograniczeń		nie	
Włochy	100%	nie dotyczy	brak ograniczeń	nie dotyczy	nie	nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>.

* nie uwzględniane jako refundacja w kraju

Źródło: wnioski refundacyjne [15.12.2016 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy:

- Erbitux (20 ml) jest finansowany w **21** krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, brak informacji na temat Chorwacji), w tym **6** krajach o zbliżonym PKB per capita;
- Erbitux (100 ml) jest finansowany w **13** krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, brak informacji na temat Chorwacji), w tym **1** kraju o zbliżonym PKB per capita (Węgry).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach podziału ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.12.2018 r., znak PLR.4604.656.2018.4.AUO (data wpłynięcia do AOTMiT: 11.12.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Erbitux (cetuksymab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)**”.

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.

Alternatywne technologie medyczne

W przypadku leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami (w tym w populacji zgodnej z kryteriami włączenia określonymi przez wnioskowany program lekowy) komparatorem dla terapii złożonej z cetuksymabu oraz związków platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) i 5-fluorouracylu jest chemioterapia składająca się ze związków platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) oraz 5-fluorouracylu.

Skuteczność

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy wnioskodawcy włączono 1 randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie EXTREME. Badanie to oceniało skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w porównaniu do wskazanego powyżej schematu w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, a więc w **populacji szerszej, niż zdefiniowana przez wnioskowany program lekowy**.

Do badania zakwalifikowano 442 pacjentów (populacja ITT), natomiast wnioskodawca wyodrębnił subpopulację ([redacted]; dane nieopublikowane) spełniającą kryteria włączenia do programu lekowego [redacted]

Badanie EXTREME cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Przyczyną jest brak zaślepienia zarówno badaczy, jak i osób badanych. Niemniej należy zauważyć, że z uwagi na charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (OS), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski z obserwacji.

Dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej (PLA+5-FU) przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia mediany OS o 2,7 miesiąca oraz do redukcji ryzyka zgonu o 20% w porównaniu do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię (pierwszorzędowy punkt końcowy) w populacji pacjentów włączonych do badania EXTREME. W podgrupie pacjentów z tego badania, [redacted]

[redacted] w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię.

Cetuksymab przyczynił się również do istotnej statystycznie poprawy wyników w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych:

- wydłużenie mediany PFS o 2,3 miesiąca oraz redukcja ryzyka wystąpienia progresji o 46%; [redacted];
- 36% (CET+PLA+5-FU) vs 20% (PLA+5-FU) pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą lub częściową utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie

- 81% (CET+PLA+5-FU) vs 60% (PLA+5-FU) pacjentów uzyskujących kontrolę choroby (definiowaną jako odpowiedź częściowa + odpowiedź całkowita + stabilizacja choroby)
- wydłużenie mediany czasu do niepowodzenia leczenia o 1,8 miesiąca (CET+PLA+5-FU: 4,8 msc. vs 3,0 msc.); redukcja ryzyka niepowodzenia leczenia o 41%.

W zakresie czasu trwania odpowiedzi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwiema badanymi grupami.

Bezpieczeństwo

Spśród zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia, 5 rodzajów zdarzeń niepożądanych (reakcje skórne, jadłowstręt, hipomagnezemia, hipokalcemia, sepsa) występowało istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab oraz związku platyny i 5-fluorouracylu niż w grupie przyjmującej jedynie związku platyny i 5-fluorouracylu;

Natomiast w przypadku zdarzeń niepożądanych wyłącznie 4. stopnia nasilenia jedynie hipomagnezemia oraz hipokalcemia występowały istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących CET+PLA+5-FU niż w grupie przyjmującej jedynie PLA+5-FU.

W zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych (3. i 4. stopnia nasilenia, jak i wyłącznie 4. stopnia nasilenia) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związku platyny i 5-fluorouracylu a grupą przyjmującą jedynie związku platyny i 5-fluorouracylu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem cetuksymabu (Erbitux) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.

W przedstawionej analizie ekonomicznej, przebieg choroby modelowano w oparciu o dostarczone przez wnioskodawcę wyodrębnione dane dla subpopulacji z badania EXTREME odpowiadającej kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Jednakże, zgodnie ze stanowiskiem NICE i analityków AOTMiT, dane kliniczne z podgrup badania EXTREME nie są wystarczająco wiarygodne do wykorzystania w modelu ekonomicznym. Istotnym ograniczeniem jest niewielka populacja (■ pacjentów) w porównaniu z całą populacją badaną (n = 442), co zwiększa niepewność związaną z oceną skuteczności opartą na danych z podgrupy.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, na podstawie której stwierdzono istotną statystycznie większą skuteczność terapii uzupełnionej cetuksymabem (Erbitux) w zakresie OS i PFS.

Wyniki analizy wykazały, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, leczenie CET+PLA+5-FU, jest droższe i skuteczniejsze od leczenia wyłącznie chemioterapią PLA+5-FU. ICUR dla powyższego porównania został oszacowany na poziomie 461 854 PLN/QALY w przypadku analizy bez RSS i ■ PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozpatrywano scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu,
- scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty leczenia w przypadku refundacji cetuksymabu.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym to ■ osób zarówno w 1. jak i 2 roku refundacji.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Erbitux nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

W wariantcie nieuwzględniającym rozwiązań RSS, oszacowane dodatkowe koszty dla budżetu płatnika związane z wprowadzaniem refundacji cetuksymabu we wnioskowanej populacji wyniosły 11,32 mln PLN (8,07 mln od PLN do 14,57 mln PLN) i 17,54 mln PLN (od 12,50 mln PLN do 22,57 mln PLN) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Erbitux ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat (w wariantcie bez RSS) wyniosą około 10,93 mln PLN (od 7,79 mln PLN do 14,07 mln PLN) i 16,36 mln PLN (od 11,66 mln PLN do 21,07 mln PLN) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, natomiast w przypadku

W modelu w ramach analizy scenariuszowej testowano założenia dotyczące liczebności docelowej populacji oraz dodatkowo parametry dotyczące kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Formalna analiza wrażliwości została ograniczona do analizy skrajnych scenariuszy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

Odnaleziono natomiast 4 rekomendacje dotyczące stosowania cetuksymabu we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami: 2 pozytywne (jedna warunkowa), 1 negatywną oraz jeden brak rekomendacji wynikający z braku złożenia wniosku przez firmę.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Stwierdzono niezgodność ceny z RSS technologii wnioskowanej deklarowanej we wniosku z ceną technologii wnioskowanej przyjętą w analizach (§ 2 Rozporządzenia). Propozycja instrumentu podziału ryzyka przedstawiona w dokumentacji dołączonej do wniosku refundacyjnego różni się od kosztu cetuksymabu z uwzględnieniem RSS w dostarczonych zaktualizowanych analizach i modelu ekonomicznym.	TAK	Wnioskodawca uzupełnił brakującą dokumentację.
AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Analiza kliniczna nie zawiera wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie.	TAK	Brak uwag.
Nie jest możliwe odtworzenie intencji zaimplementowanej w strategii wyszukiwania przedstawionej w analizie wnioskodawcy – tj. niezrozumiałe jest ominięcie przez wnioskodawcę kwerend dających największą ilość trafień (identyfikator zapytania #1 i #2 w przypadku wyszukiwań w bazie Pubmed), co wydaje się być powodem nie odnalezienia przez wnioskodawcę publikacji pełnotekstowej z 2014 r. dotyczącej badania EXTREME ³ (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia w związku z niespełnieniem kryteriów przeglądu systematycznego, o których mowa w § 3 pkt 6).	TAK	Brak uwag.
Definicja populacji docelowej przeglądu jest <u>weźsza</u> od populacji uwzględnionej we wnioskach refundacyjnych (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wskazanie refundacyjne przedstawione we wnioskach przekazanych przez podmiot odpowiedzialny to: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C12, C13, C14, C30, C31, C32)”, natomiast populacja docelowa w przedstawionych analizach została zawężona do kryteriów uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”.	TAK	Wnioskodawca uzupełnił brakującą dokumentację.
1. W analizie wrażliwości nie testowano wszystkich istotnych parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)	NIE	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości opisany jako <i>parametry skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji z badania EXTREME</i> (Scenariusz 1C), który pozostał niezmienny w stosunku do wariantu podstawowego analizy.
	NIE	Uzasadnienie wnioskodawcy: „ <i>adaptowany model nie pozwala na parametryzację krzywych PFS i OS w oparciu o rozkład inny niż Weibulla, niemniej w analizie przedstawiono uzasadnienie zastosowania tego rozkładu, a w analizie wrażliwości testowano parametry zmienności opisujące ten rozkład (scenariusze 1A i 1B analizy wrażliwości).</i> ”

	nie przedstawiono alternatywnego kosztu cetuksymabu z perspektywy świadczeniodawcy, tj. kosztu pełnych opakowań ocenianej technologii (z uwzględnieniem waste) obok kosztu wykorzystanej ilości substancji (bez uwzględnienia waste).	TAK	Przedstawiono dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (scenariusz 12) w którym przedstawiono alternatywny koszt cetuksymabu z perspektywy świadczeniodawcy, tj. koszt pełnych opakowań ocenianej technologii (z uwzględnieniem waste).
	w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet nie uwzględniono wszystkich kosztów badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego. W analizach pominięto koszt RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej.	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił, że wymienione koszty rozliczane są w ramach procedur szpitalnych i ambulatoryjnych.
	w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet nie uwzględniono: kosztów stosowania premedykacji lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem, które zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux, pacjenci muszą otrzymać przed pierwszym podaniem cetuksymabu.	TAK	
Dostarczone przez wnioskodawcę opisy strategii wyszukiwania przeglądów systematycznych analiz ekonomicznych nie są możliwe do powtórzenia, m. in. ze względu na dwukrotne wykorzystywanie tych samych kwerend z otrzymaniem innej liczby trafień (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia).		TAK	Brak uwag.
AR nie spełnia warunku, o którym mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j (nie przedstawiono rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z BIA). Wnioskodawca w swojej analizie racjonalizacyjnej przedstawia wyniki odnoszące się i pokrywające jedynie wariant kosztów z BIA uwzględniający RSS . Nie zaproponowano sposobu pokrycia kosztów wariantu bez RSS.		NIE	Brak uwag.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne		
EXTREME	Vermorken 2008	Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotny D, Kienzer H-R, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal A, Hitt R. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2008;359:1116-27.
	Mesia 2010	Mesia R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, Cupissol D, De Raucourt D, Benasso M, Koralewski P, Delord J-P, Bokemeyer C, Curran D, Gross A, Vermorken JB. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Ann Oncol</i> . 2010 Oct;21(10):1967-73.
	Rivera 2009	Rivera F, Garcia-Castano A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutierrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. <i>Expert Rev. Anticancer Ther</i> . 2009;9(10):1421-1428.
	NCT00122460	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122460
van der Linden 2016	van der Linden N, Buter J, Pescott CP, Lalisang RI, de Boer JP, de Graeff A, van Herpen CM, Baatenburg de Jong R.J, Uyl-de Groot CA. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> . 2016 Feb;273(2):455-64. doi: 10.1007/s00405-015-3495-y. Epub 2015 Jan 21.	
Lynggaard 2015	Lynggaard CD, Therkildsen MH, Kristensen CA, Specht L. The EXTREME regimen for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): treatment outcome in a single institution cohort. <i>Acta Oncol</i> . 2015 Jul;54(7):1071-5. doi: 10.3109/0284186X.2014.964308. Epub 2014 Oct 24.	
de Mello 2014	de Mello RA, Gerós S, Alves MP, Moreira F, Avezedo I, Dinis J. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. <i>PLoS One</i> . 2014 Feb 6;9(2):e86697. doi: 10.1371/journal.pone.0086697. eCollection 2014.	
Mutlu 2017	Mutlu H, Salim DK, Gündüz Ş, Eryılmaz MK, Musri FY, Coşkun HŞ. Docetaxel plus cisplatin plus fluorouracil versus carboplatin plus fluorouracil-cetuximab in first-line setting in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer who did not previously receive neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, which is standard? <i>J Cancer Res Ther</i> . 2017 Jul-Sep;13(3):510-513. doi: 10.4103/0973-1482.161933.	
Magnes 2017	Magnes T, Melchardt T, Weiss L, Mittermair C, Neureiter D, Klieser E, Gampenrieder S, Moser G, Gaggl A, Greil R, Egle A. Prognostic score in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck treated with cetuximab and chemotherapy. <i>PLoS One</i> . 2017 Jul 7;12(7):e0180995. doi: 10.1371/journal.pone.0180995. eCollection 2017.	
Burgy 2017	Burgy M, Barthélémy P, Lefevre F, Dupret-Bories A, Truntzer P, Korenbaum C, Flesch H, Bronner G, Borel C. Cetuximab-Carboplatin-5-Fluorouracil Regimen in Elderly Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: A French Retrospective Survey. <i>Oncology</i> . 2017;93(1):11-17. doi: 10.1159/000454732. Epub 2017 Apr 20.	
Yanamoto 2018	Yanamoto S, Umeda M, Kioi M, Kirita T, Yamashita T, Hiratsuka H, Yokoo S, Tanzawa H, Uzawa N, Shibahara T, Ota Y, Kurita H, Okura M, Hamakawa H, Kusakawa J, Tohnai I. Multicenter retrospective study of cetuximab plus platinum-based chemotherapy for recurrent or metastatic oral squamous cell carcinoma. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2018 Mar;81(3):549-554. doi: 10.1007/s00280-018-3531-x. Epub 2018 Jan 30.	
Problem zdrowotny i analiza kliniczna		
PUO/PTOK 2014	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi (Aktualizacja na dzień 07.08.2014). http://onkologia.zalecenia.med.pl/	
EMA 2017	Erbitux : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124	
Forastiere 1992	Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus 5-fluorouracil and carboplatin plus 5-fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. <i>J Clin Oncol</i> 1992;10: 1245-51.	
Rekomendacje kliniczne		
EHNS-ESMO-ESTRO 2010	Grégoire V., Lefebvre J.L., Licitra L., Felip E. EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2010 May;21 Suppl 5:v184-6. http://www.esmo.org/Guidelines/Head-and-Neck-Cancers/Squamous-Cell-Carcinoma-of-the-Head-and-Neck	
SEOM 2017	Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, Lambea Sorrosal JJ, Pastor Borgoñón M, Rueda A, Cruz Hernández JJ. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). <i>Clin Transl Oncol</i> . 2018 Jan;20(1):75-83.	
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 2.2018 – June 20, 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf	

15. Załączniki

- Załącznik 1. Cetuksymab (Erbix) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. [redacted]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.;
- Załącznik 2. Cetuksymab (Erbix) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza efektywności klinicznej. [redacted]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.;
- Załącznik 3. Cetuksymab (Erbix) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza ekonomiczna. [redacted]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.;
- Załącznik 4. Cetuksymab (Erbix) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. [redacted]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.;
- Załącznik 5. Cetuksymab (Erbix) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza racjonalizacyjna. [redacted]. HealthQuest, Warszawa, listopad 2018 r.