



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Erbitux (cetuksymab)
we wskazaniu:
rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie)
(ICD-10: C18)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.160.2020

Data ukończenia: 23 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck Europe B.V.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Merck Europe B.V.) 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 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Europe B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej ((Dz. U. z 2020 r., poz. 695 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” (lub „nie dotyczy”).

Wykaz skrótów

5-FU	5- fluorouracyl
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ASPAT	aminotransferaza asparaginianowa
CA 19-9	antygen nowotworowy
CEA	antygen karcinoembrionalny (ang. carcinoembryonic antygen)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRC	rak jelita grubego (ang. colorectal cancer)
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
EACR	European Association for Cancer Research
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. European Society of Medical Oncology)
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego
HAI	Chemioterapia do tętnicy wątrobowej(ang. hepatic arterial infusion chemotherapy)
ISOBM	International Society of Oncology and Biomarkers
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography with computed tomography)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
TACE	przezcewnikowa chemoembolizacja tętnic (ang. transatheter arterial chemoembolization)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	17
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

Przebieg leczenia:

- 5.01.2018 r. wykonano resekcję przednią odbytnicy i esicy, śródoperacyjnie stwierdzono zmiany wtórne w wątrobie.

- I linia leczenia (16.02.2018 r.-19.08.2019 r.): 32 cykle CETUXIMAB (500 mg/m²) + FOLFIRI¹: PD zmian wtórnych w wątrobie;

- II linia leczenia (09.09.2019 r.-18.06.2020 r.): 12 cykli BEWACIZUMAB + FOLFOX 4²: PD zmian wtórnych w wątrobie;

- III linia leczenia (16.07.2020 r.-15.09.2020 r.): 2 cykle TRIFLURYDYNA z TIPIRACYLEM (Lonsurf): PD zmian wtórnych w wątrobie.

Do wniosku dołączono również opinię konsultant wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Beaty Jagielskiej, w której wskazano na zasadność wniosku oraz podano następujące uzasadnienie: „W świetle obecnej wiedzy medycznej, uwzględniając stan kliniczny Pacjentki oraz przebyta dotychczas diagnostykę i leczenie, zastosowanie terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Cetuximab jest najbardziej optymalne.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 22.12.2020 r., produkt leczniczy Erbitux (cetuksymab) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” i B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej). Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) wynosiła w 2010 roku 9100, z czego u mężczyzn prawie 4 800 i ponad 4 300 u kobiet.

Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia.

Według stanowisk dr hab. n. med. Barbary Radeckiej oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantek Wojewódzkich dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie OT.422.7.2020 dot. leku Opdivo (niwolumab), skutkiem następstw raka jelita grubego (ICD-10: C18) są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. Dodatkowo dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż wymienia także niezdolność do pracy.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia. Z tego powodu włączone zostały inne publikacje będące opisami przypadków (Elsoueidi 2014, Grigorean 2014, Seki 2011, Shitara 2009) a także jeden list do redakcji, który stanowi opis serii przypadków (Shitara 2010).

- Elsoueidi 2014: 67-letni pacjent z przerzutowym rakiem jelita grubego, cetuksymab zastosowany w schemacie dawkowania: 400 mg/m² jako dawka nasycająca, a następnie 250 mg/m² tygodniowo

¹ FOLFIRI - schemat chemioterapii: fluorouracyl, folinian wapniowy, irynotekaniryotekan;

² FOLFOX 4 - schemat chemioterapii: oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia;

w ramach III linii leczenia (I linia: zmodyfikowany schemat FOLFOX [21cykli], II linia: 2 cykle 5- fluorouracylu [5-FU]). W trakcie terapii rozwinęło się zapalenie jamy ustnej 2. stopnia. Na moment publikacji pacjent otrzymał 19 cykli monoterapii cetuksymabem, a choroba pozostawała w stabilizacji.

- Grigorean 2014: przypadek 55-letniej kobiety z wrzodziejącym zwężeniem esicy z przerzutami do wątroby i wodobrzuszem. W I linii leczenia pacjentka otrzymywała przez 6 miesięcy chemioterapie wg schematu XELOX, po progresji choroby zdecydowano o zastosowaniu monoterapii cetuksymabem 250 mg/m² tygodniowo, rozpoczynając od dawki nasycającej- 400 mg /m². Po 5 miesiącach od rozpoczęcia terapii stwierdzono trądzikopodobną wysypkę skórą w obrębie głowy, przedniej części klatki piersiowej i na obu przedramionach, umiarkowanie powiększoną wątrobę, miękkie, nie tkliwe brzuch oraz brak klinicznych objawów nawrotu. Badania krwi mieściły się w granicach dopuszczalnych norm.
- Seki 2011: przypadek 50-letniej kobiety u której zdiagnozowano raka jelita grubego z przerzutami do wątroby i płuc. Cetuksymab został zastosowany w ramach IV linii leczenia (brak informacji o zastosowanym dawkowaniu). Przeprowadzono 32 cykle monoterapii (nie podano informacji o dawkowaniu) lecz choroba nadal postępowała. Zdecydowano o zastosowaniu przecewnikowej chemoembolizacji tętnic z zastosowaniem mikrosfer załadowanych docetakselem. Choroba ustabilizowała się, a pacjentka pozostawała pod obserwacją. Po 10 miesiącach od rozpoczęcia chemoembolizacji doszło do stopniowego postępowania przerzutów do wątroby i w momencie pisania publikacji rozważane było zastosowanie 4-ego cyklu chemoembolizacji.
- Shitara 2009: opis przypadku 65-letniego mężczyzny z rakiem esicy i przerzutami do wątroby. Pacjent w ramach wcześniejszych linii leczenia otrzymał chemioterapie według schematu FOLFIRI (12 cykli) oraz FOLFOX (8 cykli). Po miesiącu od zakończenia 8 cyklu chory zgłosił się do szpitala z powodu ogólnego zmęczenia i anoreksji. Badanie TK wykazało powiększenie wątroby w prawym i lewym płacie. Podjęto decyzję o rozpoczęciu terapii cetuksymabem wg schematu: 400 mg/m² jako dawkę nasycającą, a następnie 250 mg/m² tygodniowo. Po dwóch cyklach stan sprawności i uczucie zmęczenia poprawiły się. W trakcie leczenia stwierdzono toksyczność skóry 2. stopnia. Po 4 cyklach tomografia komputerowa wykazała zmniejszenie przerzutów do wątroby. Po 10-ciu cyklach monoterapii dołączono irynotekan (brak informacji o zastosowanej dawce). Po 14 cyklach chemioterapii opartej na cetuksymabie choroba postępowała. Pacjent zmarł dwa lata od postawienia diagnozy.
- Shitara 2010: jest to list do redakcji, w którym dokonano retrospektywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu u siedmiu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i hiperbilirubinemią z powodu licznych przerzutów do wątroby. Wszyscy pacjenci byli leczeni cetuksymabem (jako II lub III linia leczenia) wg schematu: dawka nasycająca 400 mg/m² a następnie cotygodniowe wlewy 250 mg/m². Mediana liczby cykli cetuksymabu wynosiła 4 (zakres 2–14). U dwóch pacjentów (28,5%) stwierdzono widoczną poprawę stężenia bilirubiny. U jednego pacjenta badanie radiologiczne potwierdziło zmniejszenie guza. U drugiego pacjenta ze zmniejszoną bilirubiną odpowiedź guza była niewielka. Mediana czasu przeżycia wyniosła 2,5 miesiąca (zakres 0,5–5,8 miesiąca). Chociaż u trzech pacjentów zaobserwowano toksyczność skórą stopnia 2., nie zaobserwowano żadnych innych nieoczekiwanych ciężkich działań toksycznych ani zgonów związanych z leczeniem

Według ChPL Erbitux do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ASPAT³, ALAT⁴, fosfataza zasadowa), reakcje skórne łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek mieści się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Erbitux. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA i została ona oceniona jako pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

³ ASPAT- aminotransferaza asparaginianowa

⁴ ALAT- aminotransferaza alaninowa

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej terapii (dawkowanie: 900 mg w pojedynczym podaniu co 14 dni) zgodnie z wnioskiem załączonym do zleceń MZ wynosi ████████ PLN (brutto). Ten sam koszt oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 50 652,63 PLN (brutto).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem esicy CSIV ze zmianami wtórnymi w wątrobie, u których terapia cetuksymabem stanowiłaby IV linię leczenia.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.11.2020 r., znak PLD.4530.3619.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 25.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Erbitux, (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 63 fiołki po 20 ml we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

Przebieg leczenia:

- „W dniu 5.01.2018 wykonano resekcję przednią odbytnicy i esicy, śródoperacyjnie stwierdzono zmiany wtórne w wątrobie.
- W dniu 16.02.18 pacjentka została zakwalifikowana do leczenia paliatywnego I rzutu wg programu: Cetuximab (500 mg/m²) + Folfiri.
- Od 16.02.18 do 16.08.19 prowadzone było leczenie paliatywne I rzutu wg programu Cetuximab (500 mg/m²) + Folfiri.
- Po 6 kursie: CETUXIMAB (500 mg/m²) + FOLFIRI (CT w dniu 25.05.18): PR zmian wtórnych w wątrobie;
- Po 12 kursie: CETUXIMAB (500 mg/m²) + FOLFIRI (CT w dniu 20.08.18): PR zmian wtórnych w wątrobie;
- Po 17 kursie: CETUXIMAB (500 mg/m²) + FOLFIRI (CT w dniu 21.08.18): SD zmian wtórnych w wątrobie;
- Po 26 kursie: CETUXIMAB (500 mg/m²) + FOLFIRI (CT w dniu 16.05.19): SD zmian wtórnych w wątrobie;
- Po 32 kursie: CETUXIMAB (500 mg/m²) + FOLFIRI (CT w dniu 19.08.19): PD zmian wtórnych w wątrobie;
- Od 09.09.2019 do 18.06.2020 prowadzone było leczenie paliatywne II rzutu wg programu Bewacizumab + FOLFOX 4.
- Po IV kursach Bewacizumab + FOLFOX 4 stwierdzono SD zmian wtórnych w wątrobie.
- Po XII kursach Bewacizumab + FOLFOX 4 stwierdzono PD zmian wtórnych w wątrobie.
- Od 16.07.2020 do 15.09.2020 prowadzone było leczenie paliatywne III rzutu wg programu TRIFLURYDYNA z TIPIRACYLEM (Lonsurf).
- Po II kursie Triflurydyna + Tipiracyl stwierdzono PD zmian wtórnych w wątrobie.”

Wraz z wnioskiem MZ przekazano pozytywną opinię Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Beaty Jagielskiej, odnoszącą się do wnioskowanej technologii. Jako uzasadnienie dr n. med. Beata Jagielska wskazała: „W świetle obecnej wiedzy medycznej, uwzględniając stan kliniczny Pacjentki oraz przebyłą dotychczas diagnostykę i leczenie, zastosowanie terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Cetuximab jest najbardziej optymalne.”

Produkt leczniczy Erbitux (cetuksymab) był przedmiotem oceny Agencji w ramach:

- RDTL:- we wskazaniu : rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem, w ramach RDTL [raport: OT.422.159.2020, AOTMiT BIP 303/2020] (na dzień składania raportu nie opublikowano opinii Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji)

- programu lekowego w 2020 i 2014 rokuleczniczy- we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)- pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji [2020: raport OT.4331.17.2020, SRP 59/2020, RPA 59/2020; 2014: raport AOTM-OT-4351-11/2014, SRP 196/2014, SRP 197/2014 oraz RPA 160/2014].

– oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leku Erbitux w schemacie dawkowania innym niż wymienione w ChPL we wskazaniu: rak jelita grubego (C18-C20)- pozytywna opinia Rady Przejrzystości [raport: OT.4321.8.2017, ORP 399/2017],

Dodatkowo w latach 2018 i 2013 niniejszy produkt leczniczy był oceniany w Agencji we wskazaniach niezwiązanych z przedmiotowym zleceniem (leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 22.12.2020 r., produkt leczniczy Erbitux (cetuksymab) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” i B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C18- rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie)

Definicja

Rak jelita grubego jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18-C20:

- **C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego;**
- C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Stadium CSIV oznacza stopień zaawansowania raka, w których dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych oraz występowania co najmniej jednego przerzutu odległego.

[OT.4331.39.2019, KRN]

Epidemiologia

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

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) wynosiła w 2010 roku 9100, z czego u mężczyzn prawie 4 800 i ponad 4 300 u kobiet. Od 1990 roku nastąpił prawie 2-krotny wzrost liczby zachorowań u obu płci. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 60% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65 roku życia). Ryzyko zachorowania raka okrężnicy wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

[OT.4331.39.2019, KRN]

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z nowotworami złośliwymi okrężnicy wynosi w Polsce ok. 48,2% u mężczyzn i ok. 48,8% u kobiet.

[KRN]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia. Z opinii eksperta klinicznego – Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego – wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.

[OT.422.94.2020]

Według stanowisk dr hab. n. med. Barbary Radeckiej oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantek Wojewódzkich dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie OT.422.7.2020 dot. leku Opdivo

(niwolumab), skutkiem następstw raka jelita grubego (ICD-10: C18) są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. Dodatkowo dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż wymienia także niezdolność do pracy.

[OT.422.7.2020]

2.3. Oceniana technologia

Tabela 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Erbitux]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. á 20 ml, kod EAN: 05909990035922
Wnioskowane wskazanie	rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18)
Wskazania zarejestrowane	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.
Wnioskowane dawkowanie	900 mg w pojedynczym podaniu co 14 dni
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Historia leczenia pacjentki wskazuje na występowanie u niej raka wykazującego ekspresję EGFR z genami RAS typu dzikiego, w związku z tym oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu leczniczego Erbitux. Zgodnie z ChPL, Erbitux może być stosowany „w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu”. W materiałach dołączonych do wniosku nie przedstawiono informacji o występowaniu u analizowanego pacjenta nietolerancji dla irynotekanu.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia cetuksymabem pacjentów z przerzutowym nowotworem jelita grubego w ramach kolejnych linii leczenia wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.12.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z przerzutowym nowotworem jelita grubego, z wyróżnieniem przerzutów do wątroby, wcześniej leczeni min. 1 linią terapii systemowej w ramach leczenia paliatywnego, z wyróżnieniem schematów skojarzonych: <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab + FOLFIRI; • bewacizumab + FOLFOX; • triflurydyna + tipiracyl; 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	cetuksymab w monoterapii – w II lub dalszych liniach terapii paliatywnej	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia. Z tego powodu włączone zostały inne publikacje będące opisami przypadków (Elsoueidi 2014,

Grigorean 2014, Seki 2011, Shitara 2009) a także jeden list do redakcji, który stanowi opis serii przypadków (Shitara 2010).

Ograniczenie badań i analizy:

- wszystkie dostępne dowody znajdują się na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT – opisy przypadków i list do redakcji, będący opisem serii przypadków. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością;
- należy mieć na uwadze, że w żadnej publikacji dawkowanie cetuksymabu nie odpowiadało dawkowaniu podanym w zleceniu MZ (900 mg w pojedynczym podaniu co 14 dni). W czterech publikacjach (Elsoueidi 2014, Grigorean 2014, Shitara 2009 i Shitara 2010) zastosowano dawkowanie: 400 mg/m²-dawka nasycająca, a następnie 250 mg/m² tygodniowo, natomiast w publikacji Seki 2011 nie podano informacji o sposobie dawkowania;
- należy zaznaczyć, że w przytoczonych publikacjach nie podano informacji o stopniu zaawansowania choroby. We wniosku do niniejszej analizy określono IV stopień zaawansowania nowotworu.
- w analizowanych opisach przypadków pacjenci, przed zastosowaniem cetuksymabu w monoterapii, byli leczeni różnymi schematami leczenia, co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta,
- brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu;

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Elsoueidi 2014

67-letni pacjent w 2008 roku został poddany resekcji jelita grubego po zdiagnozowaniu u niego raka. Po trzech latach pacjent zgłosił się do szpitala z powodu żółtaczki i utraty masy ciała. Badania wykazały podwyższone wartości parametrów: bilirubiny: 23,1 mg/dL⁵, ASPAT: 84 U/L⁶, ALAT: 114 U/L⁷, kreatyniny: 1,9 mg/dL⁸, współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR): 38 mL/min⁹. Badania obrazowe, cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego i rezonans magnetyczny wątroby, wykazały obecność masy (wielkość 48,6 x 39,8 mm) z poszerzeniem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Wykonana biopsja potwierdziła rozpoznanie przerzutowego raka jelita grubego. Następnie wykonano endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną i założono stent żółciowy. Całkowity poziom bilirubiny nadal wzrastał, więc założono cewnik do przezskórnego drenażu żółci. Wartość bilirubiny spadła do 5,9 mg/dL, ale potem zaczęła wzrastać do 9,4 mg/dL. W tym czasie zostało rozpoczęte leczenie wg schematu FOLFOX, ze zmniejszeniem o 50% dawki 5-FU w bolusie (200 mg/m²) i w ciągłym wlewie (1 200 mg/m²) przez 46 godzin oraz 15% zmniejszeniem dawki oksaliplatyny. (75 mg/m²) co 2 tygodnie z powodu łagodnej niewydolności nerek. Pacjent dobrze tolerował leczenie¹⁰, stwierdzono jedynie zapalenie jamy ustnej 2. stopnia, a poziom bilirubiny całkowitej znormalizował się. Po wykonaniu oznaczeń stężeń markerów nowotworu CEA (ang. carcinoembryonic antygen) oraz CA 19-9 (antygen nowotworowywęglowodanowy) wyniosły odpowiednio 4,1 ng/mL¹¹ i 109 U/mL¹². Po 6 miesiącach powtórzono tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy i nie stwierdzono odrębnej masy. Pacjent otrzymał łącznie 21 cykli FOLFOX, jednak poziom bilirubiny zaczął wzrastać i wystąpiło wodobrzusze. W tym czasie tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała powiększenie śledziony, wodobrzusze i marskość wątroby, a leczenie schematem FOLFOX zostało przerwane. Następnie pacjent otrzymał 2 cykle 5-FU (brak informacji o zastosowanej dawce), ale stężenie bilirubiny nadal rosło. W sierpniu 2012 roku zdecydowano o rozpoczęciu leczenia cetuksymabem w dawce 250 mg/m² tygodniowo (pierwsza dawka nasycająca 400 mg/m²). Pacjent bardzo dobrze tolerował leczenie¹³, wystąpiło zapalenie jamy ustnej 2. stopnia. Wartość bilirubiny spadła do 1,9 mg/dL a wartość kreatyniny do 1,5 mg/dL. Po 3 miesiącach powtórzono badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography with computed tomography, PET-CT), które potwierdziło stabilizację choroby. Następnie pacjent cotygodniowo przechodził paliatywną paracentezę,

⁵ Bilirubina- norma: 0-1,0 mg/dL [Elsoueidi 2014]

⁶ ASPAT- norma: 15-37 U/L [Elsoueidi 2014]

⁷ ALAT- norma: 30-65 U/L [Elsoueidi 2014]

⁸ Kreatyniny- norma: 0,6-1,3 mg/dL [Elsoueidi 2014]

⁹ GFR- norma: 80-120 ml/min [Medycyna Praktyczna 2020: https://www.mp.pl/pacient/badania_zabiegi/51974_gfr]

¹⁰ Elsoueidi 2014 „The patient tolerated his treatment very well”

¹¹ CEA- norma: 0-3 ng/mL [Elsoueidi 2014]

¹² CA 19-9- norma: 0-32 U/mL [Elsoueidi 2014]

¹³ Elsoueidi 2014 „He tolerated this treatment very well”

a pobierany płyn puchlinowy poddawano badaniom, które nie wykazywały złośliwości w 2 różnych przypadkach. Pacjent kontynuował leczenie cetuksymabem (w momencie publikacji otrzymał 19 cykli).

Grigorean 2014

Przypadek 55-letniej kobiety, przyjętej w czerwcu 2012 roku do szpitala w związku z zaparciami, którym towarzyszyły nudności i utrata apetytu, z progresywnym początkiem na dwa miesiące przed przyjęciem. Badanie kliniczne wykazało stan ogólny dobry (ECOG = 1), powiększenie dolnego brzegu wątroby (7 cm poniżej brzegu żebrowego) o powierzchni jednorodnej i widocznym wodobrzuszem. Po przeprowadzeniu badań zdiagnozowano wrzodziejące zwężenie esicy (40 cm od krawędzi odbytu) z przerzutami do wątroby i wodobrzuszem nowotworowym. U pacjentki wykonano odcinkową kolektomię Hartmanna. Na podstawie badania histopatologicznego zdiagnozowano umiarkowane desmoplastyczne gruczolakoraka kanalka okrężnicy 2. stopnia, z występującą martwicą (ok. 20% powierzchni guza) oraz zajęciem okołowierzchołkowej tkanki tłuszczowej i głębokim owrzodzeniem błony śluzowej. W dwóch węzłach chłonnych nie stwierdzono nacieku; granice resekcji były wolne od guza. Badania genetyczne nie potwierdziło mutacji genu KRAS. Miesiąc później pacjentka została skierowana na leczenie paliatywne. Rozpoczęła chemioterapię według schematu XELOX (oksaliplatyna 150 mg/m² + kapecytabina 1000 mg/m² trzy razy dziennie, d 1-14) co 21 dni. Po 6 miesiącach terapii wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Nie stwierdzono guzów w płucach, węzłach chłonnych śródpiersia ani w okienku aortalno-płucnym. Wątroba miała strukturę niejednorodną, a w lewym płacie widoczne były dwa guzki: jeden znajdujący się na styku segmentów II i IV (14 mm), a drugi w segmencie III (12 mm) o małej gęstości, hipoenerytyczny (sugerujący możliwość przerzutów), bez zajętych węzłów chłonnych brzucha i miednicy lub przerzutów do kości. Rezonans magnetyczny jamy brzusznej potwierdził obecność guzków wątroby. Zmiany wskazywały silne unaczynienie, co sugeruje możliwość wtórnych przerzutów guza. Nie stwierdzono zajęcia podprzeponowych węzłów chłonnych. Po 6 miesiącach rozpoczęto mono terapię cetuksymabem. W pierwszym tygodniu podano dawkę nasycającą (400 mg/m²), a następnie utrzymano stałą dawkę na tydzień (250 mg/m²). Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych pacjentka pozostawała pod obserwacją szpitalną. Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie badania klinicznego, analizy krwi oraz tomografii komputerowej (TK co 6 miesięcy). Regularnie oceniano również tolerancję i skutki uboczne leczenia. 3 miesiące od rozpoczęcia monoterapii wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Nie stwierdzono zmian w płucach, węzłach chłonnych śródpiersia, płynu w jamie otrzewnowej ani guzków w wątrobie. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej, 5 miesięcy po rozpoczęciu terapii cetuksymabem, stan ogólny pacjentki oceniono jako dobry (ECOG = 0). Stwierdzono trądzikopodobną wysypkę skórą głównie w obrębie głowy, przedniej części klatki piersiowej i na obu przedramionach, miękką, nie tkliwy brzuch, umiarkowane powiększenie wątroby (3 cm poniżej brzegu), prawidłowy pasaż jelitowy, brak klinicznych objawów nawrotu. Badania krwi mieściły się w granicach dopuszczalnych norm.

Seki 2011

W październiku 2007 roku 50-letnia kobieta zgłosiła się do szpitala z powodu krwawego stolca. Zdiagnozowano u niej raka jelita grubego z przerzutami do wątroby i płuc. Po resekcji zmiany pierwotnej w listopadzie 2007 r. rozpoczęto chemioterapię na bazie 5-FU w połączeniu z oksaliplatiną (mFOLFOX6¹⁴), na którą pacjentka wykazała częściową odpowiedź. Po 12 cyklach nastąpił wstrząs anafilaktyczny, w wyniku którego przerwano leczenie. W II linii leczenia pacjentka otrzymała 18 cykli wg ogólnego schematu kwas folinowy / 5-FU dożylnie (nie podano informacji o dawkach), następnie jako III linię leczenia przeprowadzono 16 cykli chemioterapii opartej na 5-FU w połączeniu z irynotekaniem (FOLFIRI) oraz 32 cykli monoterapii cetuksymabem jako leczenie czwartej linii. Po każdej linii choroba postępowała. Na tym etapie kontrola choroby za pomocą standardowej chemioterapii systemowej została uznana za trudną, a lekarz zalecił najlepszą terapię wspomagającą. W grudniu 2009 r. zaplanowano miejscową terapię przerzutów do wątroby w warunkach paliatywnych, ponieważ powodowały dysfunkcję wątroby, bóle w nadbrzuszu i złe samopoczucie. Po uzgodnieniu z pacjentką, zdecydowano o zastosowaniu przezcewnikowej chemoembolizacji tętnic (ang. transcatheter arterial chemoembolization, TACE) przy użyciu mikrosfer załadowanych docetakselem (DOC). W marcu 2010 r. przerzuty do wątroby zmniejszyły się. Od tego czasu pacjentka była pod obserwacją. Od września 2010 r. doszło do stopniowego postępowania przerzutów do wątroby i w momencie pisania publikacji rozważane jest zastosowanie 4 cyklu TACE.

Shitara 2009

Przypadek 65-letniego mężczyzny, u którego we wrześniu 2007 roku zdiagnozowano raka esicy. Tomografia komputerowa wykazała liczne przerzuty do wątroby. Po miesiącu od diagnozy przeprowadzono sigmoidektomię oraz badanie biopsji, na podstawie którego potwierdzono średniozróżnicowanego gruczolakoraka. W listopadzie rozpoczęto chemioterapię według schematu FOLFIRI (kwas folinowy + 5-FU + irynotekan). Po czterech cyklach

¹⁴ mFOLOX6- 5-Fluorouracil + kwas folinowy, + oxaliplatin

TK wykazała, że wielkość przerzutów do wątroby pozostała stabilna. Jednak po 12 cyklach nastąpiła progresja. W czerwcu 2008 r. rozpoczęto chemioterapię drugiej linii wg schematu FOLFOX (kwas folinowy + 5-FU + oksaliplatyna). Po czterech cyklach FOLFOX przerzuty do wątroby okazały się stabilne, bez powiększenia. Po ósmym cyklu chory został przyjęty do szpitala z powodu utrzymującej się gorączką. Badanie TK wykazało nieznacznie powiększone przerzuty do wątroby, nie stwierdzono innych bezpośrednich przyczyn gorączki. Badania krwi (w tym posiew) były w normie. Pacjent odmówił leczenia innego niż lek przeciwgorączkowy i został wypisany ze szpitala. Miesiąc później został przyjęty ponownie z powodu ogólnego zmęczenia i anoreksji. Przy przyjęciu powiększona wątroba pacjenta była wyczuwalna 4 cm poniżej brzegu żebrowego. Badanie TK wykazało wyraźne powiększenie wątroby zarówno w prawym, jak i lewym płacie. Badania laboratoryjne wykazały zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy–: ASPAT (180 IU/L), ALAT (64 IU/L), dehydrogenazy mleczanowej (2580 IU/L)¹⁵ –i bilirubiny całkowitej (2,6 mg/dL). Badania genetyczne w próbce guza pierwotnego nie potwierdziły mutacji w genie KRAS. W związku z pogorszeniem stanu sprawności pacjenta (ECOG = 2) oraz dysfunkcją wątroby i jelita, rozpoczęto monoterapię cetuksymabem (pierwsza dawka 400 mg/m², a następnie 250 mg/m² tygodniowo). Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane¹⁶, po dwóch cyklach stan sprawności poprawił się a uczucie zmęczenia ustąpiło, stwierdzono jednak toksyczność skóry 2. stopnia. Po czterech cyklach chemioterapii tomografia komputerowa wykazała zmniejszenie przerzutów do wątroby. Poziom bilirubiny i enzymów wątrobowych obniżył się. Po 10 cyklach monoterapii cetuksymabem dołączono irynotekan (brak informacji o dawce). Po 14 cyklach chemioterapii opartej na cetyksymabie choroba postępowała. Pacjent zmarł w czerwcu 2009 r.

Shitara 2010 (list do redakcji)

List do redakcji, w którym dokonano retrospektywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu u siedmiu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i hiperbilirubinemią (0,2 mg/dL) z powodu licznych przerzutów do wątroby. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tab. 11.

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów [Shitara 2010]

Pacjent	1	2	3	4	5	6	7
Wiek, płeć	63, K	66, M	65, M	45, K	56, K	69, M	78, M
Sprawność wg ECOG	2	2	2	3	1	3	2
Umiejscowienie przerzutów	Wątroba, płuca, otrzewna, wodobrzusze,	Wątroba, otrzewna, wodobrzusze,	Wątroba, węzły chłonne	Wątroba, węzły chłonne, otrzewna, wodobrzusze	Wątroba, otrzewna, wodobrzusze,	Wątroba	Wątroba, otrzewna, wodobrzusze,
Wcześniejsze chemioterapia	FOLFIRI, FOLFOX, HAI	IRIS, FOLFOX + BV, HAI	FOLFIRI, FOLFOX,	HAI, FOLFOX, FOLFIRI + BV	FOLFIRI, FOLFOX, HAI	HAI + irinotecan	FOLFOX + BV, FOLFIRI
Mutacja KRAS	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Ilość cykli monoterapii cetuksymabem	4	7	14	6	4	3	2
Spadek stężenia bilirubiny ^A	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
Toksyczność skóry (stopnia)	1	22	2	2	1	1	0
Przeżycie (miesiące)	1,3	3,1	5,9	2,8	2,6	1,2	0,5

K - kobieta, M - mężczyzna; FOLFIRI - 5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan; FOLFOX - 5- fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna; HAI – chemioterapia do tętnicy wątrobowej (ang. hepatic arterial infusion chemotherapy); BV – bewacyzumab; ECG - Eastern Cooperative Oncology Group.

^A Spadek stężenia bilirubiny o 50%

Wszyscy pacjenci byli leczeni cetuksymabem wg schematu: dawka nasycająca 400 mg/m², a następnie cotygodniowe wlewy 250 mg/m². Mediana liczby cykli cetuksymabu wynosiła 4 (zakres 2–14). U dwóch pacjentów (28,5%) stwierdzono widoczną poprawę stężenia bilirubiny całkowitej (z 2,6 do 0,8 mg/dL oraz z 7,9 do 3,0 mg/dL). U jednego pacjenta badanie radiologiczne potwierdziło zmniejszenie guza. U drugiego pacjenta

¹⁵ Dehydrogenaza mleczanowa (LDH): norma <480 IU/l [Medycyna Praktyczna: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.41.>]

¹⁶ Shitara 2009: "The treatment was generally well tolerated"

ze zmniejszoną bilirubiną odpowiedź guza była niewielka. Mediana czasu przeżycia wyniosła 2,5 miesiąca (zakres 0,5–5,8 miesiąca). Choć u trzech pacjentów zaobserwowano toksyczość skórą stopnia 2., nie zaobserwowano żadnych innych nieoczekiwanych ciężkich działań toksycznych ani zgonów związanych z leczeniem.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą:

- hipomagnezemia,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ASPAT, ALAT, fosfataza zasadowa);
- reakcje skórne;
- łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie. Zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krwawienia z nosa.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Erbitux. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną.

[<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>, dostęp: 7.12.2020 r.]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 7.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* [<https://ptok.pl/>]
- ogólnoeuropejskie:
 - *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [<https://www.esmo.org/>]
 - *European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)*: [<https://www.estro.org/>];
 - *European Cancer Organisation*: [<https://www.europecancer.org/>];
 - *European Association for Cancer Research (EACR)*: [<https://www.eacr.org/>];
 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*: [<https://www.eortc.org/>]
- ogólnoswiatowe:
 - *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)* [<https://www.isopp.org/>]
 - *International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM)*: [<https://www.isobm.org/>]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną polską oraz jedną europejską rekomendację. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia paliatywnego pacjentów z nowotworem jelita grubego.</p> <p><u>Uwagi ogólne</u></p> <p>U chorych na przerzutowego raka jelita grubego zasadnicze znaczenie ma ustalenie, czy istnieje możliwość przeprowadzenia radykalnego leczenia miejscowego, zarówno w obrębie zmiany pierwotnej, jak i w odniesieniu do przerzutów. Dlatego u wielu chorych, u których leczenie miejscowe jest możliwe, w zależności od umiejscowienia przerzutów, niezbędne jest uzyskanie opinii chirurga z doświadczeniem w operacjach wątroby lub torakochirurga. W takich sytuacjach leczenie miejscowe z reguły kojarzy się z leczeniem systemowym i u części chorych możliwe jest uzyskanie wieloletnich przeżyć (IV, A).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia systemowego, poza informacjami o wydolności narządowej (m.in. morfologia, badania biochemiczne oceniające czynność wątroby i nerek), u chorych, u których planowana jest terapia co najmniej dwulekowa, niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej (stan eksonów 2.–4. Genów KRAS i NRAS, mutacje V600 BRAF), stanowiącej warunek dołączenia leku biologicznego i dającej także informacje prognostyczne (niekorzystne rokowanie u chorych z mutacją V600 BRAF) (I, A).</p> <p>W chorobie uogólnionej, kiedy radykalne leczenie operacyjne (włączając w to metastazektomię) nie jest możliwe, systemowa terapia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (I, A).</p> <p>Mediana czasu przeżycia chorych włączanych do badań klinicznych z randomizacją, oceniających leczenie systemowe pierwszej linii, na przestrzeni ostatnich kilkadziesiąt lat ulegała stopniowej poprawie, wynosząc około 12 miesięcy dla monoterapii fluoropirymidyną, kilkanaście miesięcy dla chemioterapii wielolekowej, aż do ponad 2 lat dla chemioterapii wielolekowej z lekiem biologicznym. Na poprawę rokowania istotny wpływ ma możliwość zastosowania kilku linii leczenia, a nie tylko rodzaj terapii pierwszej linii (I, A).</p> <p><u>Leczenie drugiej i kolejnych linii</u></p> <p>Decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów (IV, A).</p> <p>Schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii (I, A). Zasadą jest zmiana leku cytotoksycznego, tj. oksaliplatyny, na irynotekanę a bo odwrotnie i podanie go łącznie z fluoropirymidyną (jeśli w pierwszej linii podawano FOLFOX lub XELOX, to w drugiej linii podaje się FOLFIRI i na odwrót).</p> <p>Dla niektórych skojarzeń leków antyangiogennych z chemioterapią w badaniach III fazy wykazano wpływ na niewielkie (różnice w medianach w przybliżeniu 1,5–2,0 miesięcy) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (bewacyzumab z FOLFOX, afl bercept z FOLFIRI i ramucyrumab z FOLFIRI) (I, A).</p> <p>Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznie zmianą chemioterapii (I, B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W badaniach III fazy nie wykazano, aby lek anty-EGFR dołączony do chemioterapii drugiej linii z irynotekaniem wpływał na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia — zaobserwowano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (różnica w medianach 2 miesiące w badaniu oceniającym panitumumab dołączony do FOLFIRI i 1,4 miesiąca w badaniu oceniającym cetuksymab dołączony do irynotekanu) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio o 25 i 12 pkt procentowych) (I, C).</p> <p>W grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną wykazano w badaniu III fazy EPIC, że monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (różnica w medianach 4,7 miesiąca) i poprawę jakości życia (I, A).</p> <p>W badaniu III fazy ASPECCT udowodniono, że panitumumab jest nie gorszy od cetuksymabu i zachowuje 82–130% wpływu cetuksymabu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia wykazanego w badaniu EPIC (I, A).</p> <p>U chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, triflurydyna z typiracylem oraz regorafenib wpływają na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (różnica w medianach < 2 miesięcy) (I, A).</p> <p>W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej wśród wcześniej leczonych systemowo chorych z guzami wykazującymi cechy niestabilności m krosatelitarną lub z zaburzeniami czynności genów naprawy DNA wykazano, że immunoterapia pembrolizumabem lub niwolumabem, a także niwolumabem z ipilimumabem umożliwia uzyskanie 20–50% obiektywnych odpowiedzi, odsetka rocznych przeżyć bez progresji wynoszącego ok. 70% i odsetka przeżyć ogólnych na poziomie ok. 80% (III, A)</p> <p>W badaniu III fazy przeprowadzonym u wcześniej leczonych systemowo chorych (około połowa z nich otrzymywała irynotekan) z obecną mutacją BRAF V600 wykazano, że połączenie enkorafenibu, binimetynbu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem wpływają na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnice w medianach odpowiednio 3,6 miesiąca i 3,0 miesiąca) w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekan (II, A).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.</p> <p>II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.</p> <p>III. Prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.</p> <p>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p>A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane.</p> <p>B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane.</p> <p>C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane.</p> <p>D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane.</p> <p>E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane</p>
ESMO 2016 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenie zaawansowanego nowotworu jelita grubego</p> <p><u>Leczenie trzeciej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z RAS typu dzikiego i BRAF typu dzikiego nieleczonych wcześniej anty-EGFR należy rozważyć terapię cetuksymabem lub panitumumabem <ul style="list-style-type: none"> ○ Cetuksymab i panitumumab są równie aktywne jako leki w monoterapii [I, A] ○ Połączenie cetuksymabu z irynotekaniem jest bardziej aktywne niż sam cetuksymab u pacjentów opornych na irynotekan [II, B] ○ Nie ma jednoznacznych dowodów na zastosowanie alternatywnego przeciwciała EGFR, jeśli pacjent jest oporny na jedno z anty EGFR [I, C]. • Regorafenib jest zalecany u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem oraz u pacjentów z RAS typu dzikiego z anty EGFR [I, B] <ul style="list-style-type: none"> ○ Regorafenib wykazał przewagę nad placebo pod względem OS, chociaż istnieją obawy dotyczące toksyczności u pacjentów w słabym stanie • Triflurydyna / typiracyl to nowa opcja dla pacjentów leczonych wstępnie fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem oraz u pacjentów z RAS typu dzikiego z przeciwciałami EGFR [I, B] <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem ryzyka błędu systematycznego lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji</u></p> <p><i>A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi –postępowanie silnie rekomendowane</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną –postępowanie generalnie rekomendowane</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania –postępowanie opcjonalne</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</i></p> <p><i>E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ESMO – European Society for Medical Oncology

Wytyczne europejskie (ESMO 2016) wskazują jedynie na opcje terapeutyczne w ramach III linii leczenia. Natomiast w polskich wytycznych (PTOK 2020) na podstawie badania III fazy EPIC wskazano, że w grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną, monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (różnica w medianach 4,7 miesiąca) i poprawę jakości życia (I,A).

Biorąc pod uwagę, że w populacji docelowej niniejszej analizy monoterapia cetuksymabem stanowiłaby IV linię leczenia, a odnalezione wytyczne nie odnoszą się do postępowania po niepowodzeniu III linii leczenia można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

6. Konkurencyjność cenowa

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Erbitux, który jest aktualnie refundowany w ramach dwóch programów lekowych (B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”, B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”)

Przy szacowaniu kosztów wykorzystano następujące dane:

- sposób dawkowania: 900 mg w pojedynczym podaniu co 14 dni (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- planowany okres terapii: 3 miesiące (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- zużycie: 63 fiołki po 20 ml o mocy 5 mg/ml (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- ceny jednostkowe przedstawione poniższej tabeli (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ oraz obwieszczenia MZ z dn. 22.12.2020 r.)

Tabela 13. Ceny i koszty produktu leczniczego Erbitux

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ ^A	██████ (netto) / ██████ (brutto) ^A
obwieszczenie MZ z dn. 22.12.2020 r.	804,01 ^B	50 652,63 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████ PLN (brutto). Ten sam koszt oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 50 652,63 PLN (brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem esicy CSIV ze zmianami wtórnymi w wątrobie, u których terapia cetuksymabem stanowiłaby IV linię leczenia. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Elsoueidi 2014	Elsoueidi,R., Craig,J., Mourad,H., and Richa,E.M. 2014. Safety and efficacy of FOLFOX followed by Cetuximab for metastatic colorectal cancer with severe Liver dysfunction. J Natl.Compr.Canc.Netw., 12(2): 155-160.
Grigorean 2014	Grigorean,V.T., Ciuhu,A.N., Rahnea,N.G., Strambu,V., Straja,D.N., Popescu,M., Sandu,A.M., and Rahnea Nita,R.A. 2014. Efficacy of Cetuximab in metastatic colon cancer - case report. Chirurgia.(Bucur.), 109(3): 383-389.
Shitara 2009	Shitara,K., Yokota,T., and Utsunomiya,S. 2009. Cetuximab for patients with colon cancer and hepatic metastasis complicated by Liver dysfunction and icterus. Gastrointest.Cancer Res., 3(4): 171-172.
Seki 2011	Seki,A. and Hori,S. 2011. Transcatheter arterial chemoembolization with docetaxel-loaded microspheres controls heavily pretreated unresectable Liver metastases from colorectal cancer: a case study. Int.J Clin.Oncol., 16(5): 613-616.
Shitara 2010	Shitara,K., Takahari,D., Yokota,T., Shibata,T., Ura,T., Muro,K., Inaba,Y., Yamaura,H., Sato,Y., Najima,M., and Utsunomiya,S. 2010. Case series of Cetuximab monotherapy for patients with pre-treated colorectal cancer complicated with hyperbilirubinemia due to severe Liver metastasis. Jpn.J Clin.Oncol., 40(3): 275-277
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2016	Van Cutsem et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016.
PTOK 2020	Potemski P. i in. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2020, tom 6, nr 4
Pozostałe publikacje	
ChPL Erbitux	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux (data dostępu 01.12.2020)
OT.4331.39.2019	Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6199-165-2019-zlc
OT.422.7.2020	Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18-C20) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6549-zlecenie-18-2020
OT.422.94.2020	Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6905-182-2020-zlc
RPA 14/2019	Rekomendacja nr 14/2019 z dnia 14 marca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku 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)” (nr w BIP 223/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5816-223-2018-zlc
OT.4331.17.2020 SRP 59/2020, RPA 59/2020	Erbitux we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Raport Agencji, Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc
OT.4321.8.2017 ORP 399/2017	Raport Agencji i Opinia Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków: Erbitux,(..), dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji, w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, jako dodatkowy schemat dawkowania: brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m2 powierzchni ciała. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5243-173-2017-zlc

AOTM-OT-4351-11/2014 SRP 196/2014, SRP 197/2014 oraz RPA 160/2014	Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, EAN 5909990035922; Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, EAN 5909990035946; leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20). Raport Agencji, Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2543-069-2014-zlc
--	--

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.12.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
33	((Liver*[Title/Abstract] OR ("Liver"[Mesh])) AND (((Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (((Intestine, Large"[Mesh] OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract])) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract])) OR (Large intestine[Title/Abstract]))) AND ((Neoplasms"[Mesh] OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])))) AND (((Cetuxima*[Title/Abstract] OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract])) OR ("Cetuximab"[Mesh])))	354
32	(Liver*[Title/Abstract] OR ("Liver"[Mesh])	992,048
31	Liver*[Title/Abstract]	853,997
30	"Liver"[Mesh]	444,799
29	((Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (((Intestine, Large"[Mesh] OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract])) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract])) OR (Large intestine[Title/Abstract]))) AND ((Neoplasms"[Mesh] OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])))) AND (((Cetuxima*[Title/Abstract] OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract])) OR ("Cetuximab"[Mesh])))	3,491
28	("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (((Intestine, Large"[Mesh] OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract])) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract])) OR (Large intestine[Title/Abstract]))) AND ((Neoplasms"[Mesh] OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract]))))	387,318
26	((Intestine, Large"[Mesh] OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract])) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract])) OR (Large intestine[Title/Abstract])) AND ((Neoplasms"[Mesh] OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract]))	357,337
25	("Intestine, Large"[Mesh] OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract])) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract])) OR (Large intestine[Title/Abstract]))	832,001
24	"Intestine, Large"[Mesh]	137,215
23	((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract])) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract])) OR (Large intestine[Title/Abstract])	780,146
22	Large intestine[Title/Abstract]	12,019
21	Colorect*[Title/Abstract]	156,257
20	bowel*[Title/Abstract]	156,541
19	colon*[Title/Abstract]	483,918
18	rectal*[Title/Abstract]	90,967
15	((Neoplasms"[Mesh] OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract]))	4,279,145
14	"Neoplasms"[Mesh]	3,389,178
13	((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])	3,093,104
12	carcinoma*[Title/Abstract]	681,785
11	neoplasm*[Title/Abstract]	279,678
10	cancer*[Title/Abstract]	1,854,715
8	tumor*[Title/Abstract]	1,493,805
7	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	204,187
6	((Cetuxima*[Title/Abstract] OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract])) OR ("Cetuximab"[Mesh])	7,683
5	((Cetuxima*[Title/Abstract] OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract]))	6,873
4	c225[Title/Abstract]	340

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	Erbix[Title/Abstract]	349
2	Cetuxima*[Title/Abstract]	6,61
1	"Cetuximab"[Mesh]	4,58