



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii
dostępności refundacyjnej substancji czynnej cetuksymab
Przeniesienie z programu lekowego B.52. „Leczenie
płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” do katalogu
leków refundowanych w chemioterapii**

OT.422.0.39.2024

Data ukończenia: 22 sierpnia 2024 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 (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

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 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck.

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BC	analiza podstawowa (ang. base case)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision)
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Wytyczne praktyki klinicznej.....	7
4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL	11
5. Analiza wpływu na budżet	16
5.1. Aktualne wydatki	16
5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej.....	16
5.2.1. Dane wejściowe	17
5.2.2. Wyniki	19
5.2.2.1. Analiza podstawowa	19
5.2.2.2. Analiza wrażliwości	20
5.2.3. Ograniczenia	23
6. Podsumowanie	24
7. Źródła.....	25
8. Załączniki.....	26
8.1. Załącznik 1	26

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

26.07.2024
PLR2.4504.793.2024.ZL.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przeniesienie substancji czynnej cetuksymab z programu lekowego:

- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.793.2024.ZL. z dnia 24.07.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej cetuksymabu z programu lekowego B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

W załączeniu przekazano propozycję nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabelach poniżej).

Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii:

Załącznik C.XX.x.

1. płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie:

- stopień III lub IV (z wyłączeniem stopnia T1N1 i wykluczeniem obecności przerzutów w odległych narządach).

Leczenie trwa do czasu zakończenia planowanej radioterapii lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie- w tym związanych z przerwaniem napromieniania lub przerwą w napromienianiu przekraczającą 2 tygodnie.

2. płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w zaawansowanej chorobie:

- nawrót lub przerzuty odległe przy jednoczesnym braku możliwości zastosowania miejscowego leczenia ratunkowego (chirurgicznego lub napromieniania),
- wykluczenie uprzedniego stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub leków anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem),
- brak przeciwwskazań do chemioterapii z udziałem pochodnych platyny i 5FU.

Po zakończeniu podawania chemioterapii (wg schematów EXTREME, TPEX) leczenie podtrzymujące cetuksymabem trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	CETUXYMAB	C01	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NASADY JĘZYKA w przypadku skojarzenia z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
2.	CETUXYMAB	C02	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI JĘZYKA w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
3.	CETUXYMAB	C03	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY DZIAŚŁA w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
4.	CETUXYMAB	C04	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY DNA JAMY USTNEJ w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny

5.	CETUXYMAB	C05	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PODNIEBIENIA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
6.	CETUXYMAB	C06	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI JAMY USTNEJ w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
7.	CETUXYMAB	C07	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŚLINIANKI PRZYUSZNEJ w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
8.	CETUXYMAB	C08	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH DUŻYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
9.	CETUXYMAB	C09	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY MIGDAŁKA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
10.	CETUXYMAB	C10	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI USTNEJ GARDŁA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
11.	CETUXYMAB	C12	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZACHYŁKA GRUSZKOWATEGO w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
12.	CETUXYMAB	C13	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI KRTANIOWEJ GARDŁA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
13.	CETUXYMAB	C14	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY O INNYM I NIEOKREŚLONYM UMIEJSCOWIENIU W OBRĘBIE WARGI, JAMY USTNEJ I GARDŁA w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
14.	CETUXYMAB	C32	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KRTANI w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.08.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2014, NCCN 2024 oraz ESMO 2020 dotyczące leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią/chemioterapią.

Zarówno wytyczne NCCN 2024 jak i ESMO 2020 wskazują na zastosowanie cetuksymabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią/chemioterapią. Ponadto w wytycznych NCCN 2024 cetuksymab w skojarzeniu ma zastosowanie zarówno w leczeniu nowotworów jamy nosowo-gardłowej jak i nowotworów jamy ustnej - w tym błony śluzowej warg, gardła, krtani, nagłośni, zatoki sitowej, zatoki szczękowej i okultystycznych zmian pierwotnych.

Wytyczne ESMO 2020 wskazują również na możliwość zastosowania karboplatyny w połączeniu w 5-FU lub cetuksymabem (jednocześnie z radioterapią) u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014	<i>Ze względu na ostatnią datę aktualizacji (2014 r.) odstąpiono od przedstawiania wytycznych PTOK.</i>
ESMO 2020	<p>Rekomendacje leczenia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, krtani, części ustnej gardła i części podskórnej gardła</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optymalną strategię leczenia należy omówić w zespole multidyscyplinarnym, w tym nie tylko z lekarzami prowadzącymi leczenie, ale również ze specjalistami [III, A]. • Pacjenci powinni być leczeni w ośrodkach o dużej liczbie pacjentów [II, A]. • W przypadku RT wszyscy pacjenci powinni być leczeni za pomocą IMRT lub VMAT [I, A]. • Strategia leczenia HPV-dodatniego SCCHN powinna być taka sama jak HPV-ujemnego SCCHN [I, A]. • Zalecana opcja leczenia powinna opierać się na czynnikach związanych z pacjentem i leczeniem (np. skutki uboczne, powikłania itp.), ponieważ chirurgia zachowawcza i RT mogą często zapewniać podobną kontrolę lokoregionalną [IV, A]. • Wczesna choroba powinna być leczona w jak największym stopniu za pomocą jednej metody leczenia [IV, A]. • Standardowymi opcjami w przypadku miejscowo zaawansowanej choroby są operacja i adiuwantowa (C)RT lub pierwotna jednoczesna CRT [I, A]. • Pierwotne leczenie chirurgiczne, a następnie RT lub CRT jest preferowaną metodą leczenia raka jamy ustnej T3/T4 i raka krtani T4 [III, A]. • Radiosensybilizator hipoksyjny zwiększa kontrolę lokoregionalną i przeżycie wolne od choroby w porównaniu z samą RT [I, A]. • Jednoczesna CRT zwiększa kontrolę lokoregionalną i OS w porównaniu z samą RT [I, A]. • Standardem leczenia ChT jest cisplatyna w dawce 100 mg/m² podawana w dniach 1, 22 i 43 jednoczesnej RT (70 Gy) [II, A]. • U pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny alternatywą leczenia jest karboplatyna w połączeniu z 5-FU lub cetuksymabem jednocześnie z RT, a także hiperfrakcjonowana lub przyspieszona RT bez ChT [II, A]. • W celu zachowania krtani, indukcyjna ChT z TPF (trzy podania), a następnie sama RT jest zatwierdzoną opcją leczenia [I, A]. • Poza celem zachowania krtani, indukcyjna ChT nie jest rutynowo zalecana. Wycięcie szyi nie jest zalecane w przypadku ujemnego wyniku FDG-PET (tomografii emisyjnej przy użyciu 18-fluorodeoksyglukozy) i węzłów chłonnych normalnej wielkości w 12 tygodniu po CRT [I, A].

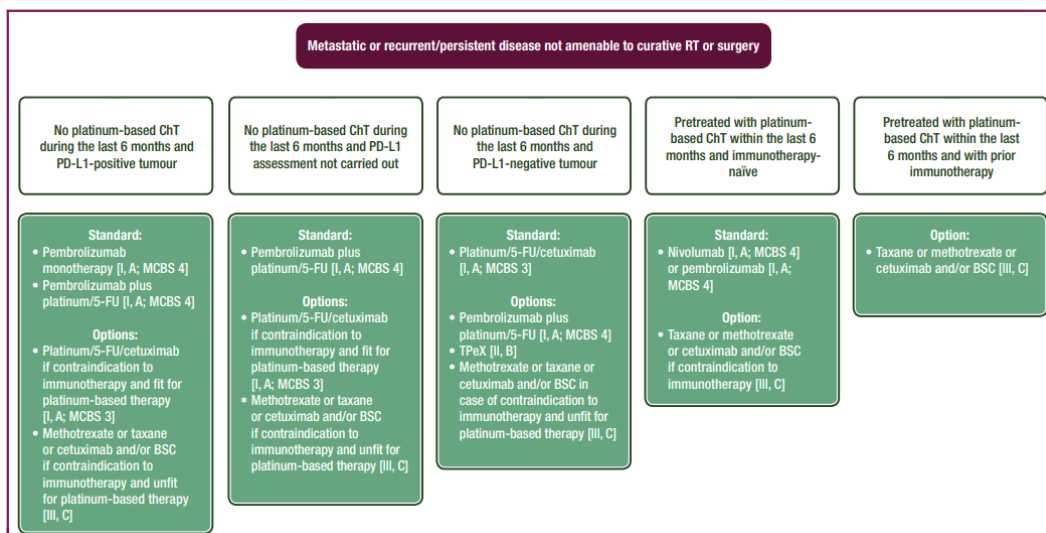
- Pooperacyjna RT jest zalecana u pacjentów z guzami pT3e4, marginesami resekcji z makroskopową (R2) lub mikroskopową (R1) chorobą resztkową, naciekiem okołonerwowym, naciekiem limfatycznym, >1 zajęтым węzłem chłonnym i obecnością nacieku pozatorebkowego [II, A].
- Pooperacyjna CRT jest zalecana u pacjentów z resekcją R1 i pęknięciem pozatorebkowym [I, A].
- Pooperacyjna RT lub CRT powinna rozpocząć się w ciągu 6-7 tygodni od operacji [II, A].
- Pembrolizumab w skojarzeniu z platyną/5-FU i monoterapią pembrolizumabem to dwa zatwierdzone schematy leczenia pacjentów z nawrotowym/przerzutowym SCCHN wykazującym ekspresję PD-L1 (CPS 1) [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]. ChT w połączeniu z pembrolizumabem jest zalecana, gdy konieczne jest szybkie obkurczenie guza.
- **Platyna/5-FU/cetuksymab** pozostaje standardową terapią dla nawrotowych/przerzutowych pacjentów z SCCHN bez ekspresji PD-L1 [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]. Schemat TPEX jest również opcją leczenia w tej populacji [II, B].
- Niwolumab jest zatwierdzony zarówno przez FDA, jak i EMA dla pacjentów z nawrotem/przerzutami, u których nastąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy od terapii platyną [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4].
- Test DPD jest zalecany przed rozpoczęciem leczenia 5-FU.

Poziom dowodów naukowych:

- *I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności*
- *II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.*
- *III Badania kohortowe prospektywne*

Kategorie rekomendacji:

- *A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.*
- *C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.*



Rysunek 1. Schemat leczenia pacjentów z przerzutowym lub nawracającym rakiem płaskonabłonkowym bez możliwości zastosowania RT lub leczenia chirurgicznego

NCCN 2024

Schematy leczenia nowotworów jamy nosowo-gardłowej

Nawracająca, nieoperacyjna, oligometastatyczna lub przerzutowa choroba (bez możliwości operacji lub RT)

Preferowane schematy:

I linia:

- cisplatyna/gemcytabina [1]
- cisplatyna/gemcytabina + toripalimab-tpzi [1]
- cisplatyna/gemcytabina + inny inhibitor PD-1 (np. pembrolizumab lub niwolumab) [2A]

II linia:

- toripalimab-tpzi (w przypadku progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii zawierającej platynę) [2A]

Inne zalecane opcje:

I linia:

- terapia skojarzona
 - Cisplatyna/5-FU [2A]
 - Cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel [2A]
 - **Karboplatyna/cetuksymab** [2A]

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gemcytabina/karboplatyna [2A] • monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatyna [2A] ○ Karboplatyna [2A] ○ Paklitaksel [2A] ○ Docetaksel [2A] ○ 5-FU [2A] ○ Metotreksat [2A] ○ Gemcytabina [2A] ○ Kapecytabina [2A] <p>Kolejne linie – immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab – uprzednio leczona, nawracająca lub przerzutowa choroba nierogowaciejąca [2B] • Pembrolizumab, uprzednio leczona, PD-L1-dodatnia, nawracająca lub przerzutowa choroba [2B] <p>Schematy leczenia nowotworów innych niż jama nosowo-gardłowej (jama ustna - w tym błona śluzowa warg, gardło, krtań, krtań nadgłośniowa, zatoka sitowa, zatoka szczękowa i okulistyczne zmiany pierwotne)</p> <p>Nawracająca, nieresekcyjna lub przerzutowa choroba (bez możliwości operacji lub RT)</p> <p>Zalecane schematy:</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/5-FU [1] • Pembrolizumab (dla guzów wykazujących ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1) [1] <p>Kolejna linia (jeśli wcześniej nie była stosowana):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (w przypadku progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii platyną) [1] • Pembrolizumab (w przypadku progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii platyną) [1] <p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <p>I i kolejne linie (schematy łączone):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuksymab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/5-FU [1] • Cisplatyna/cetuksymab [2A] • Cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel [2A] • Cisplatyna/5-FU [2A] • Cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel/cetuksymab [2A] • Cisplatyna lub karboplatyna/paklitaksel/cetuksymab [2A] • Pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/ docetakse I [2A] • Pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/paklitaksel [2A] <p>I i kolejne linie (monoterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna [2A] • karboplatyna [2A] • paklitaksel [2A] • docetaksel [2A] • 5-FU [2A] • metotreksat [2A] • cetuksymab [2A] • kapecytabina [2A] • afatynib (tylko w kolejnej linii, w przypadku progresji choroby w trakcie lub po terapii platyną) [2B] <p>Pozostałe schematy:</p> <p>I i kolejne linie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy <ul style="list-style-type: none"> ○ Cetuksymab/niwolumab [2A] ○ Cetuksymab/pembrolizumab [2A] • W przypadku wybranych nowotworów sitowia/zatoki szczękowej (tj. rak drobнокomórkowy, SNEC, nerwiak węchowy zarodkowy o wysokim stopniu złośliwości, SNUC z cechami neuroendokrynnymi): <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd [2A] ○ Cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna [2B] • Paklitaksel/cetuksymab [2A] • Docetaksel/cetuksymab [2B] • Pembrolizumab (dla guzów MSI-H, dMMR lub TMB-H ≥ 10 mut/Mb) [2A] • Cisplatyna/pemetreksed (dla PS 0-1) [2B] • Gemcytabina/paklitaksel [2B] • Niwolumab/ipilimumab (CPS ≥ 20 i tylko pierwsza linia) [2B] • Fam- trastuzumab deruxtecan-nxki (w przypadku guzów litych HER2+ (IHC 3+); tylko kolejna linia przy braku zadowalających alternatywnych opcji leczenia) [2B]
--	---

	<p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;• 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;• 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;• 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
--	---

RT-radioterapia ; ChT- chemioterapia; CRT – chemoradioterapia (ang. chemoradiotherapy); SCCHN – rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck) ; HPV- wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papilloma Virus); TPF- schemat taksan/platyna/5-FU; TPEX- schemat docetaksel-platyna-cetuksymab; IMRT- modulacja intensywności wiązki (ang. Intensity Modulated Radiation Therapy) ; VMAT- wielolukowa dynamiczna technika radioterapii (ang. Volumetric Modulated Arc Therapy)

4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego z PL B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” z zaproponowanymi zapisami katalogu chemioterapii.

Tabela 3. Zapisy programu lekowego B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii

Kategoria	Zapisy PL B.52.	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie do stosowania	<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab. <p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab. 	<p>1. płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie:</p> <ul style="list-style-type: none"> stopień III lub IV (z wyłączeniem stopnia T1N1 i wykluczeniem obecności przerzutów w odległych narządach). <p>Leczenie trwa do czasu zakończenia planowanej radioterapii lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie- w tym związanych z przerwaniem napromieniania lub przerwą w napromienianiu przekraczającą 2 tygodnie.</p> <p>2. płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w zaawansowanej chorobie:</p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót lub przerzuty odległe przy jednoczesnym braku możliwości zastosowania miejscowego leczenia ratunkowego (chirurgicznego lub napromieniania), wykluczenie uprzedniego stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub leków anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem), brak przeciwwskazań do chemioterapii z udziałem pochodnych platyny i 5FU. 	<p>Lek Erbitux (cetuksymab)¹ jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. <p>Ponadto lek Erbitux jest wskazany również w leczeniu raka jelita grubego, lecz nie jest to przedmiotem ocenianego zlecenia.</p> <p>Wskazanie rejestracyjne dla cetuksymabu odnośnie leczenia raka głowy i szyi jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanym w ramach załącznika do katalogu chemioterapii oraz zapisanym w PL B.52.</p>

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux (https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 12.08.2024]

<p>Kryteria kwalifikacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W skojarzeniu z radioterapią: <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, w tym: <ol style="list-style-type: none"> a) zaburzenia czynności nerek – (jeden z wymienionych stanów- przewlekła choroba nerek w wywiadzie, stwierdzenie wartości klirensu kreatyniny poniżej 50ml/min. bez związku z przejściowym odwodnieniem lub potwierdzenie w przynajmniej dwóch badaniach podwyższonej wartości stężenia kreatyniny i/lub mocznika bez związku z przejściowym odwodnieniem), b) choroby narządu słuchu (w tym niedosłuch potwierdzony badaniem laryngologicznym lub - w przypadku wątpliwości- badaniem audiometrycznym), c) polineuropatia potwierdzona badaniem neurologicznym; 7) potwierdzenie sprawności w stopniu 0 lub 1 według klasyfikacji WHO; 8) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych: <ol style="list-style-type: none"> a) po lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym niezależnie od kategorii uzyskanej odpowiedzi oraz, b) po leczeniu o założeniu radykalnym, którym nie uzyskano całkowitej remisji choroby; 10) potwierdzenie zachowanej wydolności narządowej określonej na podstawie wyników badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> a) czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie bilirubiny całkowitej \leq 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy; 	<p>J.w.</p>	<p>Brak uwag. Leczenie będzie stosowane u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w zaawansowanej chorobie.</p>
-------------------------------------	---	-------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność transaminaz alaninowej i asparaginowej w surowicy \leq 5-krotnej wartości górnej granicy normy; <p>b) morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny \geq 10,0g/dl; • poziom leukocytów $>$ 3 000/mm³; • poziom neutrofilii $>$ 1 500/mm³; • poziom płytek krwi $>$ 100 000/mm³. <p>11) wykluczenie niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny: <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie histologicznego rozpoznania płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (lokalizacja – jama ustna i ustna część gardła) w stopniu zróżnicowania guza G1-G2; 2) potwierdzenie nawrotu lub przerzutów odległych na podstawie badania przedmiotowego lub badań obrazowych przy jednoczesnym braku możliwości zastosowania miejscowego leczenia ratunkowego (chirurgicznego lub napromieniania); 3) wykluczenie uprzedniego stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub leków anti-EGFR u chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem); 4) brak przeciwwskazań do chemioterapii z udziałem pochodnych platyny i 5FU; 5) potwierdzenie sprawności wg KPS \geq 80 lub ECOG/WHO 0-1; 6) obecność nowotworowych zmian możliwych do oceny według kryteriów RECIST 1.1.; 7) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 8) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku innych nowotworów, w których stosowano leczenie radykalne; 9) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie bilirubiny całkowitej \leq 2-krotnej wartości górnej granicy normy; w przypadku chorych z przerzutami do wątroby – stężenie bilirubiny całkowitej $<$ 5 mg/dl, • aktywność transaminaz alaninowej i asparaginowej w surowicy \leq 3-krotnej wartości górnej granicy normy; 11) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek: <ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny: 		
--	--	--	--

	<p>i. dla cisplatyny ≥ 60 ml/min/1,73 m²,</p> <p>ii. dla karboplatyny ≥ 40 ml/min/1,73 m²;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania niekontrolowanych zakażeń.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • W skojarzeniu z radioterapią: <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 powikłań ogólnoustrojowych skutkujące dłuższą niż 2 tygodnie przerwą w napromienieniu. • W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny: <ol style="list-style-type: none"> 1) istotne, utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia chorego; 2) wystąpienie istotnych objawów niepożądanych lub współistniejących schorzeń uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzącego kontynuację leczenia; 3) progresja choroby lub zgon chorego; 4) wycofanie przez chorego zgody na leczenie w ramach programu lekowego; 5) występowanie niekontrolowanych, oportunistycznych zakażeń. 	<p>Po zakończeniu podawania chemioterapii (wg schematów EXTREME, TPEX) leczenie podtrzymujące cetuksymabem trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.</p>	<p>Leczenie będzie stosowane do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p> <p>W załączniku do katalogu chemioterapii umieszczono zapis, iż „(...) po zakończeniu podawania chemioterapii (wg schematów EXTREME, TPEX) leczenie podtrzymujące cetuksymabem trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie”, który nie został wpisany w kryteriach wyłączenia w programie lekowym B.52.</p>
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • W skojarzeniu z radioterapią: <ol style="list-style-type: none"> 1.1.1. Przed pierwszym i kolejnymi zastosowaniami cetuksymabu konieczna jest premedykacja z udziałem leku przeciwhistaminowego i kortykosteroidu. Lek musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, a w czasie wlewu oraz przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta przy jednoczesnym zapewnieniu dostępności sprzętu resuscytacyjnego. 1.1.2. Cetuksymab podawany jest raz w tygodniu. 1.1.3. Cetuksymab w dawce 400 mg/m² podawany jest dożylnie po raz pierwszy 7 dni przed planowanym rozpoczęciem napromieniania (czas trwania pierwszego wlewu – 120 minut). 1.1.4. Kolejne dawki wynoszą 250 mg/m² – podania w 1 dniu radioterapii na 1-3 godziny przed frakcją napromieniania i następnie w analogiczny sposób w rytmie co tydzień do zakończenia radioterapii (czas trwania kolejnych wlewów – 60 min.). Alternatywnie dopuszcza się podawanie cetuksymabu dożylnie w dawce 500 mg/m², co 2 tygodnie 1.1.5. Łącznie, poza dawką indukcyjną poprzedzającą napromienianie, chorzy otrzymują 6 (radioterapia przyspieszona) lub 	Brak informacji.	<p>W ChPL wskazano, iż we wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc. Dawkowanie podane w PL jest zgodne z ChPL.</p>

	<p>7 (radioterapia frakcjonowana konwencjonalnie) podań cetuksymabu.</p> <p>1.1.6. W trakcie kolejnych wlewów konieczne jest ściśle monitorowanie stanu chorego w trakcie oraz przez godzinę po zakończeniu podawania leku.</p> <ul style="list-style-type: none">• W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny: <p>2.1.1. Przed pierwszym i kolejnymi zastosowaniami cetuksymabu konieczna jest premedykacja z udziałem leku przeciwhistaminowego i kortykosteroidu;</p> <p>2.1.2. Początkowa dawka cetuksymabu wynosi 400 mg/m² podawana dożylnie (czas trwania pierwszego wlewu – 120 minut);</p> <p>2.1.3. Kolejne dawki wynoszą 250 mg/m² podawane co 7 dni (czas trwania kolejnego wlewu – 60 minut). Alternatywnie dopuszcza się podawanie cetuksymabu dożylnie w dawce 500 mg/m², co 2 tygodnie.</p> <p>2.1.4. W trakcie wlewów konieczne jest ściśle monitorowanie stanu chorego w trakcie oraz przez godzinę po zakończeniu podawania leku.</p> <ul style="list-style-type: none">• Leczenie podtrzymujące cetuksymabem <p>2.2.1. Po zakończeniu podawania chemioterapii leczenie cetuksymabem kontynuuje się:</p> <ol style="list-style-type: none">1) w przypadku schematu EXTREME, w dawce 250 mg/m² co tydzień lub 500 mg/m² co 2 tygodnie;2) w przypadku schematu TPEx, w dawce 500 mg/m² co 2 tygodnie <p>- do czasu spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu.</p>		
--	---	--	--

5. Analiza wpływu na budżet

5.1. Aktualne wydatki

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2014-2023 w programie lekowym B.52 w podziale na zakres oraz świadczenia.

Tabela 4. Wydatki w PL B.52 wg produktu jednostkowego (w latach 2014-2023)

Produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
03.0000.352.02										
5.08.07.0000001	143 586	388 440	220 356	372 146	168 405	340 704	840 079	1 043 345	1 851 880	4 311 042
5.08.07.0000003	61 767	48 438	51 678	36 286	27 500	77 875	951 538	1 185 049	1 753 910	3 055 454
5.08.07.0000004	3 432	2 288	728	1 381	1 298	216	9 734	13 700	24 133	49 710
5.08.08.0000059	9 378	10 469	6 068	15 723	5 232	---	---	---	---	---
5.08.08.0000119	---	---	---	---	9 361	8 440	22 388	35 882	36 419	73 595
5.08.08.0000120	---	---	---	---	---	312	1 795	3 523	8 182	13 812
5.08.08.0000133	---	---	---	---	---	15 511	168 622	176 185	356 297	1 035 942
5.08.08.0000137	---	---	---	---	---	---	20 692	43 453	68 786	51 362
03.0001.352.02										
5.08.09.0000010	1 455 745	1 397 432	1 762 801	1 294 424	847 036	778 435	1 795 608	2 956 942	3 610 798	3 580 429
5.08.09.0000109	---	---	---	---	---	1 621 434	16 801 473	16 570 654	21 487 486	18 927 972
5.08.09.0000148	---	---	---	---	---	---	---	---	2 482 956	34 731 986

5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających cetuksymab.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której cetuksymab refundowany jest w ramach programu lekowego B.52. Scenariusz nowy zakłada refundację cetuksymabu w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.4.1.).

5.2.1. Dane wejściowe

Populacja

Zgodnie z proponowanym załącznikiem do katalogu chemioterapii cetuksymab ma być stosowany w dwóch populacjach:

1. płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie
2. płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w zaawansowanej chorobie

Obie populacja są aktualnie objęte terapią cetuksymabem w ramach PL B.52.

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych cetuksymabem w ramach programu lekowego B.52 (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000042) w latach 2014-2023. Wykorzystano zgeneralizowane modele liniowe o rozkładzie zmiennej objaśnianej Poissona i logarytmicznej funkcji wiążącej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych cetuksymabem w PL B.52. oraz prognoza na lata 2024 i 2025

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Populacja radioterapii											
34	41	34	35	29	23	55	77	78	99	99 (82 - 121)	114 (91 - 143)
Populacja chemioterapii											
---	---	---	---	---	---	26	42	67	43	67 (32 - 141)	79 (28 - 219)

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Koszty leku

Koszt cetuksymabu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach programu lekowego B.52. w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych w ramach programu lekowego B.52 w latach 2014-2023.

Tabela 6. Koszt cetuksymabu

Parametr	Cetuksymab
Cena	██████████
Dawkowanie	3018,5 mg/rok

Dawkowanie chemioterapii przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów poszczególnych substancji sprawozdanych u pacjentów stosujących je w skojarzeniu z cetuksymabem. Do analizy włączono substancje zastosowane u co najmniej 10% pacjentów. Koszt substancji przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną 2023 roku.

Tabela 7. Koszty chemioterapii uwzględnione w analizie

Świadczenie	Substancja	Cena	Dawka
5.08.10.0000007	CARBOPLATINUM	0,200	1 350,00
5.08.10.0000009	CISPLATINUM	0,466	401,34
5.08.10.0000017	DOCETAXELUM	0,775	263,44
5.08.10.0000025	FILGRASTIMUM	1,0618	150,00
5.08.10.0000028	FLUOROURACILUM	0,013	19 600,00
5.08.10.0000047	ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0,216	40,00
5.08.10.0000052	PEGFILGRASTIMUM	50,797	12,00
5.08.10.0000074	APREPITANTUM	0,149	570,00
5.08.10.0000090	NETUPITANTUM, PALONOSETRONUM	0,661	601,00

W populacji stosującej cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią zużycie zasobów określono na podstawie mediany ilości oraz średniej ceny świadczeń z zakresów 03.0000.903.02 oraz 03.0000.103.02. Wzięto pod uwagę świadczenia sprawozdane u co najmniej 5% pacjentów.

Tabela 8. Koszty radioterapii uwzględnione w analizie

Świadczenie	Procedura	Cena	Dawka
5.07.01.0000012	TELERADIOTERAPIA 3D Z MODULACJĄ INTENSYWNOŚCI DAWKI	17 216,78	1

Koszty podania

Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjny m związane z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003 – hospitalizacja w trybie jednodniowy m związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000001 – hospitalizacja związana z wykonaniem programu

ważone odsetkiem realizacji w programie lekowym B.52 w latach 2014-2023.

W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173 – hospitalizacja jednego dnia związana z podanie leku z części A katalogu leków
- 5.08.05.0000175 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

ważone odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie lekowym B.52 w latach 2014-2023.

W populacji stosującej cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią doliczono dodatkowo koszty związane z radioterapią:

- 5.52.01.0001504 – hospitalizacja do chemioradioterapii > 18 r.ż.;
- 5.52.01.0001440 – hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.;

ważone odsetkiem ich realizacji u pacjentów stosujących radioterapią w skojarzeniu z cetuksymabem w PL B.52. Koszty związane z radioterapią przyjęto jako tożsame w obu scenariuszach.

Tabela 9. Podania uwzględnione w analizie

Świadczenie	Mediana
5.08.07.0000004	0,24
5.08.07.0000003	2,49
5.08.07.0000001	2,14
5.52.01.0001504	3,00
5.52.01.0001440	1,44

Tabela 10. Koszty podania uwzględnione w analizie

Scenariusz	Świadczenie	Koszt
Istniejący	5.08.07.0000004	108,16
	5.08.07.0000003	486,72
	5.08.07.0000001	486,72
Nowy	5.08.05.0000175	390,00
	5.08.05.0000171	557,00
	5.08.05.0000173	181,00
Istniejący/Nowy	5.52.01.0001504	469,00
	5.52.01.0001440	352,00

Koszty diagnostyki i monitorowania

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia

- w populacji radioterapii
 - 5.08.08.0000119 – „Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cetuksymabem - 1 rok terapii”
 - 5.08.08.0000120 – „Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cetuksymabem - 2 i kolejny rok terapii”
- w populacji chemioterapii
 - 5.08.08.0000137 – „Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny”

ważone odsetkiem ich realizacji w programie lekowym B.52 w latach 2014-2023. W populacji radioterapii świadczenie 5.08.08.0000120 („2 i kolejny rok terapii”) rozliczono u 25% pacjentów. W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 raz na dwa miesiące.

Tabela 11. Monitorowanie terapii uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
5.08.08.0000119	0,17 n/rok
5.08.08.0000120	0,17 n/rok
5.08.08.0000137	0,21 n/rok
5.08.05.0000008	2 n/rok

Tabela 12. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Scenariusz	Świadczenie	Koszt
Istniejący	5.08.08.0000119	2 203,00
	5.08.08.0000120	937,00
	5.08.08.0000137	3 404,00
Nowy	5.08.05.0000008	270,40

5.2.2. Wyniki**5.2.2.1. Analiza podstawowa****Tabela 13. Wielkość populacji docelowej**

2024	2025
99 (82 - 121)	114 (91 - 143)
67 (32 - 141)	67 (32 - 141)

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej – populacja przejmująca chemioterapię

Kategoria	2024	2025
Nowy		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	148 324	176 200
Koszty diagnostyki	22 964	27 280
Koszty całkowite	█	█
Istniejący		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	153 217	182 012
Koszty diagnostyki	48 181	57 236
Koszty całkowite	█	█
Inkrementalne		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	-4 893	-5 812
Koszty diagnostyki	-25 217	-29 956
Koszty całkowite	█	█

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej – populacja przyjmująca radioterapię

Kategoria	2024	2025
Nowy		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	410 854	471 549
Koszty diagnostyki	27 092	31 094
Koszty całkowite	█	█
Istniejący		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	418 117	479 886
Koszty diagnostyki	41 389	46 824
Koszty całkowite	█	█
Inkrementalne		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	-7 264	-8 337
Koszty diagnostyki	-14 297	-15 730
Koszty całkowite	█	█

5.2.2.2. Analiza wrażliwości

Tabela 16. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Wariant podstawowy	Wariant wrażliwości
MAX	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji
MIN	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Górny zakres przedziału ufności dla predykcji
SA1	Wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami	Brak wzrostu wielkości populacji	Wzrost wielkości populacji o 10%
SA2	Monitorowanie leczenia w scenariuszu istniejącym	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009 ważony średnim rocznym odsetkiem realizacji świadczenia	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009
SA3	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na miesiąc

Wariant	Parametr	Wariant podstawowy	Wariant wrażliwości
SA4	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na trzy miesiące

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Tabela 17. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – populacja przyjmująca chemioterapię

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	141	████████	311 391	48 210	████████
Nowy	2025	220	████████	485 069	75 099	████████
Istniejący	2024	141	████████	321 663	101 151	████████
Istniejący	2025	220	████████	501 069	157 568	████████
Inkrementalne	2024	0	█	-10 272	-52 941	█
Inkrementalne	2025	0	█	-16 001	-82 469	█
MIN						
Nowy	2024	32	████████	70 651	10 938	████████
Nowy	2025	29	████████	64 004	9 909	████████
Istniejący	2024	32	████████	72 982	22 950	████████
Istniejący	2025	29	████████	66 115	20 791	████████
Inkrementalne	2024	0	█	-2 331	-12 012	█
Inkrementalne	2025	0	█	-2 111	-10 882	█
SA1						
Nowy	2024	74	████████	163 157	25 260	████████
Nowy	2025	88	████████	193 820	30 008	████████
Istniejący	2024	67	████████	153 217	48 181	████████
Istniejący	2025	80	████████	182 012	57 236	████████
Inkrementalne	2024	7	█	9 940	-22 921	█
Inkrementalne	2025	8	█	11 808	-27 229	█
SA2						
Nowy	2024	67	████████	148 324	22 964	████████
Nowy	2025	80	████████	176 200	27 280	████████
Istniejący	2024	67	████████	153 217	228 726	████████
Istniejący	2025	80	████████	182 012	271 712	████████
Inkrementalne	2024	0	█	-4 893	-205 762	█
Inkrementalne	2025	0	█	-5 812	-244 432	█
SA3						
Nowy	2024	67	████████	148 324	15 309	████████
Nowy	2025	80	████████	176 200	18 186	████████
Istniejący	2024	67	████████	153 217	48 181	████████
Istniejący	2025	80	████████	182 012	57 236	████████
Inkrementalne	2024	0	█	-4 893	-32 872	█
Inkrementalne	2025	0	█	-5 812	-39 050	█
SA4						
Nowy	2024	67	████████	148 324	45 928	████████
Nowy	2025	80	████████	176 200	54 559	████████
Istniejący	2024	67	████████	153 217	48 181	████████
Istniejący	2025	80	████████	182 012	57 236	████████
Inkrementalne	2024	0	█	-4 893	-2 253	█

Inkrementalne	2025	0	█	-5 812	-2 677	█
---------------	------	---	---	--------	--------	---

Tabela 18. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – populacja przyjmująca radioterapię

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	121	█	498 812	32 892	█
Nowy	2025	144	█	591 493	39 004	█
Istniejący	2024	121	█	507 631	50 436	█
Istniejący	2025	144	█	601 951	58 734	█
Inkrementalne	2024	0	█	-8 819	-17 544	█
Inkrementalne	2025	0	█	-10 457	-19 731	█
MIN						
Nowy	2024	82	█	338 405	22 315	█
Nowy	2025	91	█	375 928	24 789	█
Istniejący	2024	82	█	344 388	33 969	█
Istniejący	2025	91	█	382 574	37 329	█
Inkrementalne	2024	0	█	-5 983	-11 655	█
Inkrementalne	2025	0	█	-6 646	-12 540	█
SA1						
Nowy	2024	110	█	451 939	29 801	█
Nowy	2025	126	█	518 704	34 204	█
Istniejący	2024	100	█	418 117	41 389	█
Istniejący	2025	114	█	479 886	46 824	█
Inkrementalne	2024	10	█	33 822	-11 588	█
Inkrementalne	2025	11	█	38 818	-12 620	█
SA2						
Nowy	2024	100	█	410 854	27 092	█
Nowy	2025	114	█	471 549	31 094	█
Istniejący	2024	100	█	418 117	246 576	█
Istniejący	2025	114	█	479 886	279 041	█
Inkrementalne	2024	0	█	-7 264	-219 484	█
Inkrementalne	2025	0	█	-8 337	-247 947	█
SA3						
Nowy	2024	100	█	410 854	18 061	█
Nowy	2025	114	█	471 549	20 730	█
Istniejący	2024	100	█	418 117	41 389	█
Istniejący	2025	114	█	479 886	46 824	█
Inkrementalne	2024	0	█	-7 264	-23 328	█
Inkrementalne	2025	0	█	-8 337	-26 095	█
SA4						
Nowy	2024	100	█	410 854	54 184	█
Nowy	2025	114	█	471 549	62 189	█
Istniejący	2024	100	█	418 117	41 389	█
Istniejący	2025	114	█	479 886	46 824	█
Inkrementalne	2024	0	█	-7 264	12 795	█
Inkrementalne	2025	0	█	-8 337	15 365	█

5.2.3. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Prognozy populacji na lata 2024-2025 dokonano na podstawie danych z krótkiego okresu tj. 2014-2023 w populacji stosującej radioterapię oraz 2020-2023 w populacji stosującej chemioterapię.
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.52 w latach 2014-2023. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

6. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.793.2024.ZL. z dnia 24.07.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej cetuksymabu z programu lekowego B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.08.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2014, NCCN 2024 oraz ESMO 2020 dotyczące leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią/chemioterapią. Ze względu na ostatnią datę aktualizacji (2014 r.) odstąpiono w niniejszym raporcie od przedstawiania wytycznych PTOK. Zarówno wytyczne NCCN 2024 jak i ESMO 2020 wskazują na zastosowanie cetuksymabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią/chemioterapią. Ponadto w wytycznych NCCN 2024 cetuksymab w skojarzeniu ma zastosowanie zarówno w leczeniu nowotworów jamy nosowo- gardłowej jak i nowotworów jamy ustnej – w tym błony śluzowej warg, gardła, krtani, nagłośni, zatoki sitowej, zatoki szczękowej i okultystycznych zmian pierwotnych. Wytyczne ESMO 2020 wskazują również na możliwość zastosowania karboplatyny w połączeniu w 5-FU lub cetuksymabem (jednocześnie z radioterapią) u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025.

Populacja w skojarzeniu z radioterapią

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji leczonej cetuksymabem w skojarzeniu z radioterapią wyniesie 99 (95% CI: 82 do 121) pacjentów w pierwszym oraz 114 (95% CI: 91 do 143) pacjentów w drugim roku.

W wariantcie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie █████ złotych w pierwszym roku oraz █████ zł w drugim roku. Wyniki wskazują na spadek wydatków płatnika, o █████ zł i █████ zł odpowiednio w 1. i 2. roku. Spadek wydatków inkrementalnych wynika ze niższych kosztów podania i diagnostyki w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym scenariuszu analizy wrażliwości, w którym testowano wzrost populacji (o 10%) wynikający z zaproponowanych zmian.

Populacja w skojarzeniu z chemioterapią

Wielkość populacji leczonej cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniesie 67 (95% CI: 32 do 141) pacjentów w pierwszym oraz 114 (95% CI: 28 do 219) pacjentów w drugim roku.

W wariantcie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie █████ złotych w pierwszym roku oraz █████ zł w drugim roku. Wyniki wskazują na spadek wydatków płatnika, o █████ zł i █████ zł odpowiednio w 1. i 2. roku. Spadek wydatków inkrementalnych wynika z niższych kosztów podania i diagnostyki w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym scenariuszu analizy wrażliwości, w którym testowano wzrost populacji (o 10%) wynikający z zaproponowanych zmian.

7. Źródła

Publikacje

PTOK 2014	Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi / red. A. Kawecki, S. Nawrocki. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [dostęp 19.08.2024]
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Head and Neck Cancers, Version 4.2024 — May 1, 2024
ESMO 2020	Machiels, J. P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., Gregoire, V., EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org , ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org , & ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology</i> : official journal of the European Society for Medical Oncology, 31(11), 1462–1475. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011
NFZ 76/2024/DGL	Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 2 sierpnia 2024 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju Leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
NFZ 10/2024/DGL	Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

8. Załączniki

8.1. Załącznik 1

Tabela 19. Technologie medyczne zawierające substancję czynną cetuksymab refundowane¹ w ramach programu lekowego B.52.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1057.0, Cetuximab					
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990035946	3828,60	4058,32	4058,30
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990035922	765,72	811,66	811,66

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp 16.08.2024]