



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cetuksymab
we wskazaniu:

płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu
z chemioterapią (z zastosowaniem paklitakselu
lub docetakselu) lub w monoterapii w chorobie nawrotowej
lub przerzutowej

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.4.2025

Data ukończenia: 13 czerwca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy 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.)¹ i art. 35a ustawy 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.)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 przedsiębiorców (Merck Europe B.V.).

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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy 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.)¹ i art. 35a ustawy 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.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (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 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy 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.)¹ i art. 35a ustawy 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.)².

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.

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: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy 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.)

² podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy 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.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Działania niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ChT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
Cmab	cetuksymab
CTX	cetuksymab
CZN	Cena zbytu netto
DCR	Wskaźnik kontroli choroby
DDP	Cisplatyna
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
ICI	Inhibitory punktów kontrolnych (ang. <i>immune-checkpoint inhibitors</i>)
IS	Istotność statystyczna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025 poz. 750)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite
PD-L1	Ligand programowanej śmierci komórki
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PO	Poziom odpłatności
PTX	Paklitaksel
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b 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. 2025 poz. 129)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 129 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	15
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	20
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
7. Wskazanie dowodów naukowych	25
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
7.2. Opis badań włączonych do analizy	25
7.2.1. Komentarz do analizy klinicznej.....	33
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	36
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
8.2. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego	36
9. Kluczowe informacje i wnioski	40
10. Źródła.....	45
11. Załączniki.....	46
11.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	46
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji	46

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego	20.03.2025 r. PLR2.4506.19.2.2024.KK
--	---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

substancja czynna **cetuksymab** stosowana w ramach katalogu chemioterapii w **załączniku nr C.95.b.**, w tym w zakresie przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) 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

Oceniana technologia medyczna:

- cetuksymab

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cetuksymab, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. przedstawiono w załączniku 11.1 Wykaz refundowanych technologii medycznych.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią (z zastosowaniem paklitakselu lub docetakselu) lub w monoterapii w chorobie nawrotowej lub przerzutowej:

- niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii opartej o związki platyny oraz inhibitory PD-1 podawane jako leczenie skojarzone (pembrolizumab) lub sekwencyjne (niwolumab)
- wykluczenie uprzedniego stosowania leków anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią).

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 20.03.2025 r. znak PLR2.4506.19.2.2024.KK na podstawie art. 31n ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.) oraz w związku z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) pismem z dnia 20.03.2025 r. znak PLR2.4506.19.2.2024.KK (data wpływu do AOTMiT: 21.03.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące *przygotowania materiałów analitycznych dotyczących zmiany zakresu wskazań dla substancji czynnej cetuksymab finansowanej w ramach katalogu chemioterapii w załączniku nr C.95.b., w tym w zakresie przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w przedmiotowym zakresie.*

W załączeniu do zlecenia MZ przekazany został projekt załącznika C.95.b uwzględniający proponowaną treść wskazania dla cetuksymabu tj.:

plaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią (z zastosowaniem paklitakselu lub docetakselu) lub w monoterapii w chorobie nawrotowej lub przerzutowej:

- niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii opartej o związki platyny oraz inhibitory PD-1 podawane jako leczenie skojarzone (pembrolizumab) lub sekwencyjne (niwolumab),*
- wykluczenie uprzedniego stosowania leków anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią).*

Cetuksymab jest stosowany: w dawce 400 mg/m² – dawka nasycająca 1, kolejne dawki 250 mg/m² co 7 dni lub 500 mg/m² co 14 dni.

Czas trwania terapii: cetuksymab - do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności związanej z leczeniem.

Tabela 1 Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii C.95.b.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ DROGA PODANIA (JEŻELI DOTYCZY)	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1.	CETUXIMAB	C01	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NASADY JĘZYKA <i>w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny</i>
2.	CETUXIMAB	C02	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI JĘZYKA <i>w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny</i>
3.	CETUXIMAB	C03	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY DZIAŚŁA <i>w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny</i>
4.	CETUXIMAB	C04	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY DNA JAMY USTNEJ <i>w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny</i>
5.	CETUXIMAB	C05	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PODNIEBIENIA <i>w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny</i>
6.	CETUXIMAB	C06	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI JAMY USTNEJ <i>w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny</i>
7.	CETUXIMAB	C07	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŚLINIANKI PRZYUSZNEJ <i>w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny</i>
8.	CETUXIMAB	C08	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH DUŻYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ DROGA PODANIA (JEŻELI DOTYCZY)	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
			.w przypadku skojarzenia z chemioterapią <i>opartą na pochodnych platyny</i>
9.	CETUXIMAB	C09	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY MIGDAŁKA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią <i>opartą na pochodnych platyny</i>
10.	CETUXIMAB	C10	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI USTNEJ GARDŁA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią <i>opartą na pochodnych platyny</i>
11.	CETUXIMAB	C12	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZACHYŁKA GRUSZKOWATEGO w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią <i>opartą na pochodnych platyny</i>
12.	CETUXIMAB	C13	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI KRTANIOWEJ GARDŁA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią <i>opartą na pochodnych platyny</i>
13.	CETUXIMAB	C14	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY O INNYM I NIEOKREŚLONYM UMIEJSCOWIENIU W OBRĘBIE WARGI, JAMY USTNEJ I GARDŁA w przypadku skojarzenia z chemioterapią <i>opartą na pochodnych platyny</i>
14.	CETUXIMAB	C32	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KRTANI w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią <i>opartą na pochodnych platyny</i>

* wykreślenie zapisu „opartą na pochodnych platyny” względem pierwotnej, aktualnie obowiązującej wersji załącznika C.95.b

Do pisma zlecającego załączono także korespondencję z prof. dr hab. n. med. Maciejem Krzakowskim, Konsultantem Krajowym ds. onkologii klinicznej w przedmiotowej sprawie.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują: (jamę ustną, gardło, krtań, jamę nosową, gruczoły ślinowe oraz zatoki oboczne nosa. Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa.

Źródło: OT.4231.19.2021 Keytruda, PTOK 2013

Nowotwory narządów głowy i szyi z punktu widzenia budowy tkanki są grupą względnie jednolitą. Zdecydowaną większość, bo ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych. Występują one zwykle u osób w wieku średnim lub podeszłym.

Źródło: OT.4231.19.2021 Keytruda, KRN

Epidemiologia

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Po 2000 roku odnotowano spadek zachorowalności na raka krtani i jednocześnie wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła. Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45 roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15 a 35 rokiem życia oraz powyżej 50 roku życia). Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.

Źródło: OT.4231.19.2021 Keytruda, PTOK 2013

Przebieg naturalny i rokowanie

Naturalny przebieg kliniczny i rokowanie w wymienionych nowotworach mogą się różnić w zależności od umiejscowienia, ale podobieństwa diagnostyczne i terapeutyczne powodują ich ujmowanie w jednej grupie. Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, które z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe powodowane chorobą oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne i społeczne.

Na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie wpływa stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego. Raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle względnie powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują względnie rzadko (10–20%). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (do 40%).

Nowotwory narządów głowy i szyi cechuje ogólnie niekorzystne rokowanie, zależne w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła w ciągu pierwszej dekady XXI wieku wyniosły około 50% (zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet). Przeżycia 1-roczone wyniosły około 70%.

W ostatnich latach wykazano, że pewną grupę raków płaskonabłonkowych o odmiennym przebiegu, głównie lokalizujących się w zakresie ustnej części gardła, cechuje związek przyczynowo-skutkowy z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Raki tego typu, często występujące w młodszych grupach wiekowych, cechuje inny zbiór zaburzeń genowych, zazwyczaj bardziej nietypowe komórki, wczesne przerzuty do węzłów chłonnych szyi, ale także wyższa podatność na napromienianie i chemioterapię oraz ogólnie lepsze rokowanie.

Kolejnymi nowotworami nabłonkowymi występującymi w zakresie narządów głowy i szyi są raki gruczołowe. Powstają one z nabłonka gruczołowego przewodów dużych i małych gruczołów ślinowych. Ogólnie, cechuje je wzrost miejscowy, rzadkie występowanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, natomiast w niektórych podtypach tkankowych stosunkowo często pojawiają się przerzuty odległe. Raki gruczołowe narządów głowy i szyi są mało wrażliwe na napromienianie i chemioterapię.

Źródło: OT.4231.19.2021 Keytruda, PTOK 2013, KRN

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą do 10 ekspertów klinicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej – do dnia zakończenia raportu otrzymano jedną odpowiedź od dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, która wskazała, że do leczenia cetuksymabem we wnioskowanym wskazaniu kwalifikować się będzie ok. 300 osób, a populacja stosująca cetuksymab zwiększy się o ok. 30% (ok. 42 osoby) w odniesieniu do populacji stosującej cetuksymab w obecnie refundowanych wskazaniach obejmujących leczenie raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi.

Szczegóły odpowiedzi ekspertki przedstawiono w tabeli poniżej.

W korespondencji przekazanej wraz ze zleceniem MZ, Konsultant Krajowy ds. onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oszacował, że leczenie drugiej linii cetuksymabem „*będzie stosowane u około 120 chorych rocznie, przy czym czas stosowania cetuksymabu byłby krótszy o około 20% w porównaniu do długości stosowania wymienionego leku podczas leczenia pierwszej linii*”.

Tabela 2 Liczebność populacji oszacowana przez dr n. med. Emilię Filipczyk Cisarż

Proponowany zapis Załącznika C.95.b		O jaki odsetek zwiększy się populacja stosująca terapię po rozszerzeniu refundacji?	Liczba pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej
Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi:			
w skojarzeniu z chemioterapią (z zastosowaniem paklitakselu lub docetakselu) w chorobie nawrotowej lub przerzutowej, lub	- niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii opartej o związki platyny oraz inhibitory PD-1 podawane jako leczenie skojarzone (pembrolizumab) lub sekwencyjne (niwolumab); - w tym populacja pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią).	O ok. 10%	ok. 100
w monoterapii w chorobie nawrotowej lub przerzutowej	- niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii opartej o związki platyny oraz inhibitory PD-1 podawane jako leczenie skojarzone (pembrolizumab) lub sekwencyjne (niwolumab); - w tym populacja pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią).	ok. 20%	ok. 200

Skróty: PD-1 – receptor programowanej śmierci 1; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu

Dane NFZ

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C01-C10, C12-C14 oraz C32 w latach 2020-2025. Poniższe dane nie rozróżniają pacjentów ze względu na linię leczenia. W 2024 r. liczba pacjentów z powyższymi wskazaniem wyniosła ok. 61 tys. osób.

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C01-C10, C12-C14 oraz C32. Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (Data odcięcia: 27.05.2025 r.)

	2020	2021	2022	2023	2024	2025*1
Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	55 941	58 401	58 170	60 577	61 728	26 121

Cetuksymab obecnie refundowany jest (od 1 października 2024 r.³) w ramach załącznika C.95.b we wskazaniach:

- 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);
- 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.

Wcześniej w powyższych wskazaniach cetuksymab refundowany był w ramach programu lekowego B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. Obecnie w programie B.52 refundowany jest pembrolizumab (od 1 września 2022 r.) oraz niwolumab (od 1 września 2019 r.⁴).

Poniżej w tabelach przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących cetuksymab, pembrolizumab i niwolumab w latach 2020-2025.

Tabela 4 Liczba pacjentów stosująca cetuksymab w ramach załącznika C.95.b.; źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 27.05.2025 r.)

Nazwa świadczenia	2024*	2025**
Substancje czynne w chemioterapii - - hospitalizacji z zakresem skojarzonym	8	7
Substancje czynne w chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym	17	14
Substancje czynne w chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	4	6

* dane od 1.10.2024 r.

Tabela 5 Liczba pacjentów stosująca cetuksymab, pembrolizumab oraz niwolumab w ramach załącznika PL B.52; źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 27.05.2025 r.)

Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	2020	2021	2022	2023	2024	2025
cetuksymab^{^^}	84	122	139	137	119*	_*
pembrolizumab	-	-	79 [^]	445	684	409
niwolumab	244	249	310	272	215	111

* refundacja do 1 października 2024 r.

** refundacja w ramach załącznika C.95.b w katalogu chemioterapii

[^] refundowany w ramach PL B.52 od 1.09.2022 r. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r.

^{^^} refundacja we wskazaniach: leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi **w skojarzeniu z radioterapią** w miejscowo zaawansowanej chorobie / leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu **w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny**

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.

⁴ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl](#)

Zgodnie z danymi sprawozdanymi za 2023 r.⁵, kwota refundacji cetuksymabu wyniosła [REDACTED] za lek zrefundowany 137 pacjentom. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6 Informacje odnośnie refundacji cetuksymabu w ramach PL B.52 w 2023 r.

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Ilość jednostek rozliczonych w ramach PL B.52 (mg)	Suma refundacji (PLN)
cetuksymab	137	692 867,93	[REDACTED]

⁵ ostatni pełny rok refundacji cetuksymabu w ramach programu lekowego B.52, przed przeniesieniem do załącznika C.95.b. we wrześniu 2024 r.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną cetuksymab. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest 1 produkt leczniczy, posiadający dwie prezentacje leku różniące się zawartością substancji czynnej w opakowaniu.

Tabela 7. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną cetuksymab (Erbix) w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	L01FE01; leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	cetuksymab
Droga podania	Erbix jest podawany dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej
Dawkowanie (wskazanie wnioskowane)	<i>Erbix musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczna jest dokładna obserwacja stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.</i> <i>Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekiem przeciwhistaminowym i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.</i> <i>Erbix jest zwykle podawany we wlewie dożylnym (w kroplówce). Lekarz obliczy prawidłową dawkę leku Erbix. Dawka leku Erbix zależy od powierzchni ciała (pc.) oraz zależy od tego, czy pacjent otrzymuje lek Erbix raz w tygodniu czy raz na dwa tygodnie.</i> <u>Rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi (...)</u> <u>W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie</u> <i>U pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i (lub) z przerzutami, cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie jako leczenie podtrzymujące aż do progresji choroby. Nie wolno podawać chemioterapii wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.</i> <i>Erbix można podawać w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie.</i> <u>Schemat dawkowania co tydzień</u> <i>Erbix podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg/m² pc.</i> <u>Schemat dawkowania co dwa tygodnie</u> <i>Erbix podawany jest raz co dwa tygodnie. Każda dawka wynosi 500 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała.</i>
Wskazanie zarejestrowane	<i>Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem RAS typu dzikiego</i> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie lub FOLFOX4 • 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. <u>Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</u> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Zakres wskazań objętych refundacją	<u>Załącznik C.95.a. (kody ICD-10: C18-C20):</u> <i>W leczeniu chorych na nieoperacyjnego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E:</i> a) w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego); b) w monoterapii albo w skojarzeniu z irynotekaniem, w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego). <u>Załącznik C.95.b. (kody ICD-10: C01-Z10, C12-C14, C32):</u>

- 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.

Cetuksymab jest stosowany: w dawce 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie w 2-godzinny wlewie podczas pierwszej dawki i 250 mg/m² powierzchni ciała w 1-godzinny wlewie podczas kolejnych dawek – w odstępach 7-dniowych lub w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie w 2-godzinny wlewie – w odstępach 14-dniowych.

- 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.

Schemat EXTREME – cetuksymab stosowany dożylnie w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała w odstępach 7-dniowych lub 500 mg/m² powierzchni ciała w odstępach 14-dniowych.

Schemat TPEx – cetuksymab stosowany dożylnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała w odstępach 14-dniowych.

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

Tabela 8 Obowiązujący załącznik dla katalogu chemioterapii C.95.b.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ DROGA PODANIA (JEŻELI DOTYCZY)	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1.	CETUXIMAB	C01	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NASADY JĘZYKA w przypadku skojarzenia z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
2.	CETUXIMAB	C02	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI JĘZYKA w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
3.	CETUXIMAB	C03	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY DZIAŚŁA w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
4.	CETUXIMAB	C04	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY DNA JAMY USTNEJ w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
5.	CETUXIMAB	C05	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PODNIEBIENIA w przypadku skojarzenia z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
6.	CETUXIMAB	C06	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI JAMY USTNEJ w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
7.	CETUXIMAB	C07	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŚLINIANKI PRZYUSZNEJ w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
8.	CETUXIMAB	C08	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH DUŻYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
9.	CETUXIMAB	C09	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY MIGDAŁKA

				w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
	10.	CETUXIMAB	C10	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI USTNEJ GARDŁA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
	11.	CETUXIMAB	C12	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZACHYLEKA GRUSZKOWATEGO w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
	12.	CETUXIMAB	C13	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI KRTANIOWEJ GARDŁA w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
	13.	CETUXIMAB	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.	CETUXIMAB	C32	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KRTANI w przypadku skojarzeniu z radioterapią lub w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na pochodnych platyny
Wnioskowane wskazanie	Łuskinabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią (z zastosowaniem paklitakselu lub docetakselu) lub w monoterapii w chorobie nawrotowej lub przerzutowej: - niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii opartej o związki platyny oraz inhibitory PD-1 podawane jako leczenie skojarzone (pembrolizumab) lub sekwencyjne (niwolumab); - wykluczenie uprzedniego stosowania leków anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią). Cetuksymab jest stosowany: w dawce 400 mg/m² – dawka nasycająca 1, kolejne dawki 250 mg/m² co 7 dni lub 500 mg/m² co 14 dni. Czas trwania terapii: cetuksymab - do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności związanej z leczeniem			
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).</i> <i>Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.</i> <i>Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Indukuje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała; ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).</i> <i>Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.</i> <i>Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. rat sarcoma) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.</i> <i>Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.</i>			
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 czerwca 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 czerwca 2009 r.			

Źródło: ChPL Erbitux, data dostępu: 12.05.2025 r.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Cetuksymab we wskazaniu dot. raka płaskonabłonkowego głowy i szyi był oceniany w AOTMiT trzykrotnie:

- w 2024 r. uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 134/2024 z dnia 26 sierpnia 2024 r.⁶) w sprawie przeniesienia substancji czynnej cetuksymab z programu lekowego B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.
- W 2018 r. uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 17/2019⁷) i pozytywną warunkową rekomendację Prezesa Agencji (nr 14/2019⁸) w ramach wniosku o objęcie refundacją (dla leku Erbitux) 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)”
- W 2013 r. uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 99/2013 i 100/2013⁹) i pozytywną warunkową rekomendację Prezesa Agencji (nr 75/2013¹⁰) w ramach wniosku o objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego "leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie"

Szczegóły dotyczące powyższych ocen przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134 z dnia 26 sierpnia 2024 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne przeniesienie substancji czynnej cetuksymab z programu lekowego: B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii. Uzasadnienie: „(...) wg wyników analizy wpływu na budżet przeniesienie substancji czynnej cetuksymab z programu lekowego (...) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii spowoduje obniżenie wydatków dla płatnika publicznego”. Główne argumenty decyzji: • Zastosowanie cetuksymabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi jest zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych. • Przeniesienie substancji czynnej cetuksymab z programu lekowego do katalogu leków refundowanych w chemioterapii może poprawić pacjentom dostęp do leczenia. • Wprowadzenie cetuksymabu do katalogu leków refundowanych w wyżej omawianym wskazaniu jest efektywne kosztowo.
Rekomendacja Prezesa nr 14/2019 z dnia 14 marca 2019 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie (...) Przeprowadzona analiza kliniczna wskazała na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu bezpośrednim ze schematem chemioterapii: pochodna platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) + 5-fluorouracyl, w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (różnica median 2,7 miesiąca) oraz czasu do progresji choroby (różnica median 2,3 miesiąca) w populacji ogólnej badania. (...) Niemniej jednak należy wskazać na niewielką liczebność tej subpopulacji pacjentów oraz fakt, że wyniki pochodzą z danych niepublikowanych, co ogranicza wnioskowanie na ich podstawie. Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności wskazuje, że technologia wnioskowana jest nieefektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (...).

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/151/ORP/U_222_20240826_o_134_%20cetuksymab_B.52_inna_zacz.pdf

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/223/SRP/U_10_76_190311_s_17_ERBITUX%20cetuximabum_w_ref.pdf

⁸ https://www.bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/223/REK/RP_14_2019_Erbitux.pdf

⁹ <https://www.bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=834>

¹⁰ https://www.bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/057/REK/RP_75_2013_Erbitux.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2019 z dnia 11 marca 2019 r.	Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego na poziomie ok. 11,3–17,5 mln PLN w wariantach bez zastosowanego instrumentu dzielenia ryzyka (...). Mając na uwadze opisane ograniczenia analizy ekonomicznej oraz możliwe znaczące obciążenie budżetu płatnika publicznego, niezbędne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, w następujących wariantach: • 1 fiolka 20 ml, kod EAN: 5909990035922, • 1 fiolka 100 ml, kod EAN: 5909990035946, 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)”, przy założeniu utworzenia osobnej grupy limitowej i bezpłatnego wydawania tych produktów. Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i wskazuje na konieczność obniżenia kosztów terapii. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy wnioskodawcy włączono (...) badanie EXTREME (...) Badanie to oceniało skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu, w porównaniu do wskazanego powyżej schematu w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, a więc w populacji szerszej, niż zdefiniowana przez wnioskowany program lekowy. Skuteczność praktyczną cetuksymabu potwierdzono w 7 retrospektywnych badaniach obserwacyjnych. Działania niepożądane leku są akceptowalne. Leczenie z zastosowaniem cetuksymabu jest droższe i skuteczniejsze od leczenia wyłącznie chemioterapią. Wartość ICUR z uwzględnieniem proponowanego RSS znajduje się powyżej progu opłacalności. Główne argumenty decyzji • Randomizowane badanie wykazało skuteczność cetuksymabu w omawianym wskazaniu. Wartość ICUR z uwzględnieniem proponowanego RSS znajduje się powyżej progu opłacalności. Koszt leku nie przekracza przyjętego progu opłacalności. • Zidentyfikowane wytyczne (europejskie EHNS-ESMO-ESTRO 2010, amerykańskie NCCN 2018 i hiszpańskie SEOM 2017) zalecają stosowanie cetuksymabu w połączeniu ze związkami platyny i 5-fluorouracylem w I linii leczenia chorych w dobrym stanie, szczególnie gdy obecne są przerzuty odległe. Pozytywną opinię wydał też NICE (2017). • Cetuksymab jest refundowany w 21 na 31 krajów UE i EFTA, w tym w 6 krajach o PKB podobnym do Polski.
Rekomendacja Prezesa nr 75/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, EAN 5909990035922, 1 fiolka a 100 ml, EAN 5909990035946, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” (ICD-10: C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12.0, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9). Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2013 oraz 100/2013 co do kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu, a także finansowania cetuksymabu w ramach programu lekowego, które dotyczyłoby wyselekcjonowanej grupy pacjentów (za sugestią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej).
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2013 i nr 100/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Erbitux (cetuksymab), w ramach istniejącej grupy limitowej, we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie i wydawanie go bezpłatnie, w ramach programu lekowego. Rada uważa, że w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu powinny być uwzględnione: eGFR poniżej 50 ml/min, niedosłuch umiarkowany (40–70 dB), udowodnienie obecności polineuropatii w oparciu o badanie elektromiograficzne (EMG) lub elektroneurograficzne (ENG). Uzasadnienie: Stosowanie napromieniania łącznie z cetuksymabem u chorych z miejscowo zaawansowanym (III i IV stopień zaawansowania po wyłączeniu IV stopnia z obecnością przerzutów w odległych narządach) rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi, w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny podczas chemioradioterapii, jest obecnie

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<i>najsłabszą terapię, zgodną z zaleceniami klinicznymi, zarówno polskimi, jak i pochodzącymi z innych krajów.</i> <i>Dodatkowo, zgodnie z sugestią Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej, Rada proponuje, aby finansowanie cetuksymabu w ramach programu lekowego dotyczyło wyselekcjonowanej grupy pacjentów, tj.:</i> <i>• stan sprawności jest bardzo dobry lub dobry (90–100 według skali Karnofsky'ego),</i> <i>• istnieją przeciwwskazania do stosowania chemioterapii z udziałem cisplatyny,</i> <i>• stosowana jest radioterapia 3D konformalna lub napromienianie z modulowaną intensywnością wiązki.</i>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Wnioskowana populacja pacjentów obejmuje chorych na nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, u których wystąpiło:

- *niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii opartej o związki platyny oraz inhibitory PD-1 podawane jako leczenie skojarzone (pembrolizumab) lub sekwencyjne (nivolumab);*
- *wykluczenie uprzedniego stosowania leków anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią).*

Wnioskowane wskazanie wprowadza możliwość zastosowania cetuksymabu w monoterapii lub z chemioterapią (paklitakselem/docetakselem) w drugiej linii leczenia po wystąpieniu niepowodzenia podczas wcześniejszego leczenia systemowego pierwszej linii z udziałem chemioterapii zawierającej związki platyny oraz immunoterapii lub po zastosowaniu leków anty-EGFR z radioterapią.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.¹¹, w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi refundowane są leki zawierające następujące substancje czynne:

- w ramach katalogu chemioterapii: karboplatyna; kapecytabina; siarcczan bleomycyny; cisplatyna; cyklofosfamid; dakarbazyna; docetaksel; doksorubicyna; etopozyd; fluorouracyl; ifosfamid; metotreksat; paklitaksel; winkrystyna; winorelbina.

Według stanowiska dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, KW w dziedzinie onkologii klinicznej, obecnie we wnioskowanym wskazaniu stosowana jest głównie monoterapia z użyciem paklitakselu lub metotreksatu. Paklitaksel i metotreksat w monoterapii są wymieniane przez wytyczne NCCN 2.2025¹² jako opcje leczenia w pierwszej i kolejnych liniach leczenia nowotworów innych niż jamy nosowo-gardłowej oraz jako opcja leczenia w pierwszej linii nowotworów jamy nosowo-gardłowej.

W związku z powyższym można przyjąć, że komparatorem dla cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem oraz cetuksymabu w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu jest monoterapia z użyciem paklitakselu lub metotreksatu (jednak należy zwrócić uwagę, że wg dr Emilii Filipczyk-Cisarż cetuksymab odbierze udziały jedynie od paklitakselu) oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) i chemioterapia ratunkowa.

¹¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r>

¹² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers Version 2.2025 — January 17, 2025

5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 10 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano opinię od dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż.

Szczegóły dotyczące opinii przedstawiono poniżej.

Tabela 10 Opinia eksperta klinicznego

Pytanie		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Technologie opcjonalne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią (z zastosowaniem palitakselu lub docetakselu) w chorobie nawrotowej lub przerzutowej		
	PXL/DOCE +Cetuximab	0	10%
	PXL mono	70%	60%
	MTX mono	30%	30%
	DDP/Carbo mono	10%	10%
	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w monoterapii w chorobie nawrotowej lub przerzutowej		
	Cetuximab mono	0	20%
	PXL mono	70%	50%
	MTX mono	30%	30%
Zasadność kliniczna poszerzenia zakresu wskazań dla cetuksymabu w chorobie zaawansowanej i przerzutowej	dla skojarzenia cetuksymabu z chemioterapią (paklitakselu lub docetakselu)	zgodne z wytycznymi ESMO 2020 i NCCN version2 2025	
	dla cetuksymabu w monoterapii		
Preferowana opcja terapeutyczna w chorobie zaawansowanej i przerzutowej: monoterapia czy skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią?		Wg mnie preferowaną formą terapii na tym etapie choroby (są to chorzy z zaawansowaną chorobą i po przebytych terapiach) gdzie należy się liczyć z gorszą wydolnością wskazana jest deeskalacja leczenia , a więc monoterapia w tym wypadku cetuximabem.	
Wpływ proponowanych modyfikacji na zmianę średniego czasu leczenia pacjenta cetuksymabem		Nie mam zdania	
Czy proponowane dawkowanie cetuksymabu w analizowanym wskazaniu jest zasadne?		Tak	
Czy zasadne jest zróżnicowanie schematu dawkowania cetuksymabu w zależności od tego, czy stosowany jest w monoterapii, czy w terapii skojarzonej z paklitakselu lub docetakselu u pacjentów z nawrotową lub przerzutową postacią choroby.		Tak	
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii		Nie widzę	
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii		Jasno określone kryteria kwalifikacji wykluczają ewentualne nadużycie	

Pytanie	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Chorzy w lepszym stanie wydolności tj. ECOG = 0,1*</i>
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy w gorszym stanie wydolności tj. ECOG =2*</i>

Skróty: PXL - paklitaksel; DOCE – docetaksel; MTX – metotekstrat; DDP - cisplatyna; Carbo - karboplatyna; mono – monoterapia; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; ECOG - skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

* wg. skali ECOG stopień sprawności: 0 - prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń, 1 - obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy, 2 - zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia - przyp. analityka Agencji na podstawie [Tabela 15.13-12. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group \(ECOG\) | Interna](#)

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 22.05.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
 - American Urological Association, AUA (<https://www.auanet.org/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2025.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych odnoszących się do leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi: zalecenia European Head and Neck Society (EHNS) / European Society for Medical Oncology (ESMO) / European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) z 2020 r. (EHNS-ESMO-ESTRO 2020), zalecenia European Society for Medical Oncology (ESMO) / the European Reference Network for Rare Adult solid cancers (EURACAN) z 2020 r. (ESMO-EURACAN 2020/2022); wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2025) oraz wytyczne hiszpańskiej organizacji SEOM z 2020 r.

W wytycznych NCCN 2025 cetuksymab w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią: (docetakselem lub paklitakselem) wymieniany jest jako opcja leczenia I. i kolejnych linii przydatna w pewnych okolicznościach w nowotworach innych niż jamy nosowo-gardłowej oraz jako opcja leczenia w przypadku wybranych nowotworów sitowia/zatoki szczękowej w skojarzeniu z docetakselem. NCCN jako jedną z rekomendowanych opcji leczenia w I. i kolejnych liniach leczenia nowotworów innych niż jamy nosowo-gardłowej wymienia też cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z paklitakselem i cetuksymabem. W przypadku nowotworów jamy nosowo-gardłowej rekomendowaną opcją leczenia II. linii jest toripalimab-tpzi, natomiast cetuksymab jest opcją leczenia w I. linii, ale w skojarzeniu z karboplatiną. Monoterapia cetuksymabem lub skojarzenie cetuksymabu z paklitakselem lub docetakselem nie jest wymieniane przez wytyczne NCCN w tym wskazaniu.

Zalecenia EHNS-ESMO-ESTRO 2020 oraz ESMO-EURACAN 2022/2020 wskazują, że po progresji po chemioterapii opartej na platynie i inhibitorach anty-PD-1 nie istnieje żaden standard opieki II. linii. Wytyczne ESMO-EURACAN 2022/2020 wymieniają cetuksymab jako jedną z opcji leczenia pacjentów stosowaną w II. linii jako monoterapia lub w wybranych schematach. Wytyczne EHNS-ESMO-ESTRO 2020 wskazują również na możliwość zastosowania karboplatyny w połączeniu z 5-FU lub cetuksymabem u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną. Jako opcje leczenia wskazuje się też m.in. cetuksymab i/lub BSC w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii i braku zgody na terapię opartą na platynie.

Hiszpańskie wytyczne SEOM 2020 także wskazują na zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z paklitakselem w drugiej linii leczenia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi po zastosowaniu pembrolizumabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanego wskazania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2014	Ze względu na ostatnią datę aktualizacji (2014 r.) odstąpiono od przedstawienia wytycznych PTOK.
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2025 (USA) Konflikt interesów: brak	Nowotwory głowy i szyi – wersja 2.2025 — 17 stycznia 2025 r. <u>1. Schematy leczenia nowotworów jamy nosowo-gardłowej</u> Nawracająca, nieoperacyjna, oligometastatyczna lub przerzutowa choroba (bez możliwości operacji lub RT) <u>Preferowane schematy:</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
informacji Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła	I linia: • cisplatyna/gemcytabina + toripalimab-tpzi [1] Kolejna linia • Toripalimab-tpzi (jeśli progresja choroby nastąpiła w trakcie lub po terapii zawierającej platynę) <u>Inne zalecane opcje:</u> I linia: • terapia skojarzona (ang. combination therapy) - Cisplatyna/gemcytabina (kategoria 1) - Cisplatyna/gemcytabina + tislelizumab-jsgr2 (kategoria 2B) - Cisplatyna/gemcytabina + inny inhibitor PD-1 (np. pembrolizumab lub niwolumab) - Cisplatyna/5-FU - Cisplatyna lub karboplatyna/ docetaksel lub paklitaksel • Karboplatyna/cetuksymab • Gemcytabina/karboplatyna • monoterapia: ○ Cisplatyna ○ Karboplatyna ○ Paklitaksel ○ Docetaksel ○ 5-FU ○ Metotreksat ○ Gemcytabina ○ Kapecytabina Kolejne linie linia – immunoterapia: • Niwolumab – uprzednio leczona, nawracająca lub przerzutowa choroba nierogowaciejąca [2B] • Pembrolizumab, uprzednio leczona, PD-L1-dodatnia, nawracająca lub przerzutowa choroba [2B] • Tislelizumab [2B] Przydatne w pewnych okolicznościach Kolejna linia • Pembrolizumab (w przypadku guzów o dużym obciążeniu mutacją [TMB-H] ≥ 10 mut/Mb) 2. Schematy leczenia nowotworów innych niż jamy nosowo-gardłowej (jama ustna - w tym błona śluzowa warg, gardło, krtań, krtań nadgłośniowa, zatoka sitowa, zatoka szczękowa i okultystyczne zmiany pierwotne) Nawracająca, nieresekcyjna lub przerzutowa choroba (bez możliwości operacji lub RT) Zalecane schematy: I linia: • Pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/5-FU [1] • Pembrolizumab (dla guzów wykazujących ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1) [1] Kolejna linia (jeśli wcześniej nie była stosowana): • 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] Pozostałe rekomendowane schematy (schematy łączone) I i kolejne linie: • Cetuksymab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/5-FU [1] • Cisplatyna/cetuksymab • Cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel • Cisplatyna/5-FU • Cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel/cetuksymab • Cisplatyna lub karboplatyna/paklitaksel/cetuksymab • Pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/ docetaksel • Pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/paklitaksel I i kolejne linie (monoterapia): • cisplatyna • karboplatyna • paklitaksel • docetaksel • 5-FU

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• metotreksat • cetuksymab • kapecytabina • afatinib (tylko w kolejnej linii, w przypadku progresji choroby w trakcie lub po terapii platyną) [2B]. Przydatne w pewnych okolicznościach: I i kolejne linie: • Rak płaskonabłonkowy ○ Cetuksymab/niwolumab ○ Cetuksymab/pembrolizumab • W przypadku wybranych nowotworów sitowia/zatoki szczękowej (tj. rak drobnokomórkowy, SNEC, nerwiak węchowy zarodkowy o wysokim stopniu złośliwości, SNUC z cechami neuroendokrynnymi): ○ Cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd ○ Cyklofosamid/doksorubicyna/winkrystyna [2B] • Paklitaksel/cetuksymab • Docetaksel/cetuksymab [2B] • Pembrolizumab (dla guzów MSI-H, dMMR lub TMB-H ≥ 10 mut/Mb)) • Cisplatyna/pemetrekseks (dla PS 0-1) [2B] • Gemcytabina/paklitaksel [2B] • Niwolumab/ipilimumab (CPS ≥ 20 i tylko pierwsza linia) [2B] • Erdafitinib w przypadku mutacji lub fuzji FGFR i progresji choroby z co najmniej jedną linią wcześniejszej terapii systemowej i brakiem dostępności alternatywnej terapii systemowej (kategoria 2B) • Fam- trastuzumab deruxtecan-nxki (w przypadku guzów litych HER2+ (IHC 3+); tylko kolejna linia przy braku zadowalających alternatywnych opcji leczenia) [2B] Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej <u>Poziom i siła dowodów:</u> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji. <i>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowe.</i> <i>Inne zalecane opcje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej gruntownych danych; lub znacznie mniej przystępne w przypadku podobnych wyników.</i>
ESMO-EURACAN 2022*/2020 (Europa) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: ESMO	Wytyczne ESMO-EURACAN dotyczące praktyki klinicznej w leczeniu raka jamy nosowo-gardłowej: terapia adiuwantowa i leczenie pierwszego rzutu choroby nawrotowej/przerzutowej Nie istnieje standardowe leczenie drugiej linii. Do aktywnych substancji czynnych należą: paklitaksel, docetaksel, 5-FU, kapecytabina, iryrotekan, winorelbina, ifosfamid, doksorubicyna, oksaliplatyna i cetuksymab, które mogą być stosowane jako monoterapia lub w wybranych schematach [III, B]. Wybór sposobu leczenia powinien uwzględniać poprzednie terapie, objawy, stan i preferencje pacjenta i oczekiwaną toksyczność. * aktualizacja wytycznych z 2022 r. nie dotyczy leczenia II linii – odniesiono się do dowodów naukowych dot. zastosowania kamrelizumabu lub toripalimabu w I. linii leczenia raka jamy nosowo-wargowej <u>Poziom dowodów naukowych:</u> III Badania kohortowe prospektywne <u>Kategorie rekomendacji:</u> B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EHNS-ESMO-ESTRO 2020 (Europa) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: ESMO	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, krtani, części ustnej gardła i części podskórnej gardła: Wytoczne praktyki klinicznej EHNS-ESMO-ESTRO - 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]. 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]. Po progresji po chemioterapii opartej na platynie i inhibitorach anty-PD-1 nie istnieje żaden standard opieki. Cetuksymab został zatwierdzony przez FDA po niepowodzeniu leczenia platyną [III, C]. Zatwierdzenie to nie opierało się na randomizowanym badaniu, ale na danych z prospektywnych badań jednoramiennych, które wykazały, że u pacjentów z progresją po ChT opartej na platynie leczonych cetuksymabem mediana OS wynosiła od 5,2 do 6,1 miesiąca. Schemat 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]. EXTREME można również rozważyć jako leczenie drugiej linii po progresji po zastosowaniu inhibitorów punktu kontrolnego u pacjentów w dobrej kondycji, którzy kwalifikują się do ChT na bazie platyny [IV, B] Jako opcje leczenia wskazuje się metotreksat lub taksan lub cetuksymab i/lub BSC w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii i braku zgody na terapię opartą na platynie [III, C]. <i>Poziom dowodów naukowych:</i> <i>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</i> <i>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.</i> <i>III Badania kohortowe prospektywne</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i> <i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane.</i> <i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.</i>
SEOM 2020 (Hiszpania) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji	Wytoczne kliniczne SEOM dotyczące leczenia raka głowy i szyi <u>Druga i kolejna linia leczenia</u> Po monoterapii pembrolizumabem: preferowane jest leczenie skojarzone EXTREME (skojarzenie platyny, 5-fluorouracylu i cetuksymabu) lub ERBITAX (cetuksymab + paklitaksel) zgodnie ze stanem sprawności (IIIC). Po pembrolizumacie z platyną i 5-FU: leczenie skojarzone ERBITAX (cetuksymab + paklitaksel) (IIIC). <i>Sila rekomendacji: C – Słabe dowody na poparcie rekomendacji</i> <i>Jakość dowodów naukowych: III - Dowody z opinii ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komisji ekspertów</i>

Skróty: RT – radioterapia; 5-FU – 5-Fluorouracyl; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1; TMB-H – wysoki status obciążenia mutacjami nowotworowymi; CSP – rak kolczystokomórkowy skóry; SNEC – neuroendokrynnny rak nosowo-zatokowy (ang. sinonasal neuroendocrine carcinoma); SNUC – niezróżnicowany rak zatokowo-nosowy (ang. sinonasal undifferentiated carcinoma); CPS – metoda oceny ekspresji białka PD-L1; MSI-H – niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia; dMMR – deficyt naprawy niesparowanych nukleotydów DNA; PS – stan sprawności pacjenta; FGFR – receptor czynnika wzrostu fibroblastów; HER2+ – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; IHC – skala oceniająca ekspresję HER2: wyniki 0 i 1+ uznaje się za ujemne, a 2+ są graniczne i wymagają dodatkowego określenia w badaniu molekularnym. 3+ to wynik dodatni; IMRT – modulacja intensywności wiązki w radioterapii; SCCHN – rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; VMAT – obrotowa technika dynamiczna; CRT – radiochemioterapia; OS – przeżycie całkowite; ChT – chemioterapia; TPF – schemat leczenia w chemioterapii uwzględniający paklitaksel, cisplatynę i fluorouracyl; R1 – nowotwór usunięty makroskopowo w zakresie zdrowych tkanek, ale mikroskopowo stwierdza się nacieki nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego (dodatni margines chirurgiczny); ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network;

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających cetuksymab w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, przeprowadzono wyszukiwanie w dniu 22.05.2025 r. na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,

- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: cetuximab i erbitux.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania cetuksymabu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat zastosowania cetuksymabu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym, przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.05.2025 r.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów oraz ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 11.2 do niniejszego opracowania.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, leczeni cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (z zastosowaniem paklitakselu lub docetakselu) lub stosujący cetuksymab w monoterapii, u których: a) stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii opartej o związki platyny oraz inhibitory PD-1 podawane jako leczenie skojarzone (pembrolizumab) lub sekwencyjne (niwolumab); b) uprzednio stosowano leczenie anty-EGFR w skojarzeniu z radioterapią	• Populacja $\leq$ 25 pacjentów w ramieniu interwencji; • Pacjenci, którzy przed włączeniem leczenia stosowali leki anty-EGFR
Interwencja	• cetuksymab w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem; • cetuksymab w monoterapii	-
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	-
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej.	Publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

Skróty: PD-1 – receptor programowanej śmierci 1; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono 8 badań dotyczących zastosowania cetuksymabu w monoterapii albo w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w leczeniu 2 linii nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, w tym:

- 1 badanie prospektywne Koyama 2023 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego paklitakselem i cetuksymabem (podawanym co dwa tygodnie) u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni zarówno chemioterapią opartą na platynie, jak i inhibitorem punktu kontrolnego PD-1.
- 5 badań retrospektywnych:
 - Watanabe 2025, oceniające skuteczność leczenia ratunkowego, w tym paklitakselu w skojarzeniu z cetuksymabem, i czynników prognostycznych po niepowodzeniu leczenia schematem opartym na platynie oraz niwolumabie;

- Tanaka 2023, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia opartego na cetuksymabie + paklitaksel po wcześniejszym stosowaniu immunoterapii;
- Yasumatsu 2022, dotyczące oceny skuteczności niwolumabu i późniejszej chemioterapii, w tym skojarzenia paklitaksel ± cetuksymab, u pacjentów w trakcie lub po terapii opartej na platynie, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Wakasaki 2022, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu ± cetuksymabu jako terapii ratunkowej po niepowodzeniu leczenia inhibitorami punktów kontrolnych;
- Matsuo 2020, oceniające ryzyko wystąpienia polekowej śródmiąższowej choroby płuc związanej z terapią cetuksymabem i/ lub niwolumabem.
- 2 abstrakty konferencyjne:
 - Issa 2021, w którym porównano skuteczność chemioterapii z cetuksymabem vs bez cetuksymabu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia ICI.
 - Fayette 2023 – badanie RCT niespełniające kryteriów włączenia ze względu na niewłaściwy komparator (monoterapię cetuksymabem we wnioskowanej populacji porównano z monalizumabem podawanym w skojarzeniu z cetuksymabem), jednakże z uwagi na projekt badania zdecydowano się przedstawić jego wyniki poglądowo.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badania prospektywnego włączonego do przeglądu.

Tabela 13. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Koyama 2023 <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów	Typ badania: jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe badanie fazy II. Liczba ośrodków: 5 ośrodków w Japonii Zaślepienie: n.d. Interwencja: Leczenie paklitaksellem w skojarzeniu z cetuksymabem podawanym co dwa tygodnie obejmowało paklitaksel w dawce 100 mg/m² podawany co tydzień (dni 1., 8., 15.) oraz cetuksymab w dawce 500 mg/m² podawany co dwa tygodnie (dni 1., 15.) w cyklu 28-dniowym i kontynuowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Modyfikacje dawkowania leków badanych były dozwolone w zależności od nasilenia działań niepożądanych. Komparator: n.d. Czas obserwacji: 16,6 mies. (mediana). Odpowiedź na leczenie (wielkość guza) oceniano co 8 tygodni za pomocą tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. AE oceniano w trakcie leczenia, 7 dni po ostatnim podaniu i do czasu poprawy AE związanych z leczeniem.	Wybrane kryteria włączenia: - Histologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; nawrotowy lub przerzutowy lub nieoperacyjny rak głowy i szyi u pacjentów opornych na leczenie platyną i anty-PD-1/PD-L1*. - Wiek ≥20 lat; - Brak wcześniejszej chemioterapii taksanowej jako wcześniejszej systemowej chemioterapii paliatywnej; - Mierzalna choroba na podstawie RECIST ver.1.1, zgodnie z ustaleniami ośrodka; - ECOG: 0 do 1; - Oczekiwana długość życia 12 tygodni lub dłuższa. Wybrane kryteria wykluczenia: - Pierwotne umiejscowienie nowotworu w tarczycy, śliniankach, skórze lub oku. - Aktywny współistniejący nowotwór złośliwy, z wyjątkiem raka in situ lub guza śródśluzówkowego w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania. - Pozostała neuropatia obwodowa stopnia 2 według CTCAE. - Objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Wiek pacjentów mediana (zakres): 72 (45-81) lata Liczba pacjentów: N=35 <u>Odporność na platynę:</u> n=31 (89%) <u>Nietolerancja platyny:</u> n=4 (11%) Pacjenci kwalifikujący się do oceny: n=33** Poprzednie leczenie przeciwciałami PD-1, n (%): niwolumab: 19 (54) pembrolizumab: 16 (46)	I rządowe punkty końcowe - objektywna odpowiedź na leczenie (ORR) II rządowe punkty końcowe - przeżycie wolne od progresji (PFS); - przeżycie całkowite (OS); - wskaźnik kontroli choroby (DCR); - działania niepożądane (AE) oceniane według CTCAE v5.0.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Poprzednie leczenie cetuksymabem, n (%) z powodu R/M-HNSCC: n=6 (17)	

* Definicja oporności na platynę: progresja w ciągu sześciu miesięcy od ostatniej chemioterapii zawierającej platynę lub chemioradioterapię.; Definicja oporności na anty-PD-1/PD-L1: progresja w trakcie leczenia anty-PD-1/PD-L1.

** U dwóch pacjentów nie można było ocenić odpowiedzi na leczenie, ponieważ jednego z nich utracono z obserwacji, a u drugiego wystąpiła ciężka alergia na paklitaksel przed pierwszą oceną choroby.

Skróty: OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; DCR – wskaźnik kontroli choroby; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); AE – działania niepożądane; PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death-ligand 1);

Wyniki przeglądu systematycznego

Koyama 2023

Ocena skuteczności

Po okresie obserwacji wynoszącym 16,6 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI 4,3–6,6) natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 13,3 miesiąca (95% CI 10,7–15,8). Odsetek pacjentów przeżywających po 12. mies. wyniósł 54,6%, natomiast odsetek pacjentów, który pozostawał bez progresji choroby po 12 mies. wyniósł 24,2%.

Ocena pod kątem odpowiedzi na leczenie była możliwa u 33 pacjentów włączonych do badania – obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wynosił 68,7% natomiast wskaźnik kontroli choroby (DCR) 93,7%. Mediana czasu do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi wynosiły odpowiednio 1,7 miesiąca i 5,7 miesiąca (95% CI: 0,9-10,5 miesiąca). U pacjentów, którzy otrzymali leczenie w ramach badania w ciągu 60 dni od ostatniej dawki przeciwciała PD-1, wskaźnik ORR wyniósł 73%, a u pacjentów, którzy otrzymali leczenie w okresie powyżej 60 dni, wskaźnik ORR wyniósł 57%. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w zależności od czasu od ostatniego podania przeciwciała PD-1 wynosił: całkowita remisja (CR) przez 42 dni (zakres 25-182 dni), PR przez 32 dni (7-266 dni), choroba stabilna (SD) przez 38,5 dnia (14-544 dni) i choroba postępująca (PD) przez 105 dni (76-134 dni). Spośród sześciu pacjentów opornych na wcześniejszą chemioterapię zawierającą cetuksymab, u czterech pacjentów (66,6%) wystąpiła odpowiedź na leczenie zgodnie z protokołem.

Tabela 14 Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie, pacjenci kwalifikujący się do oceny, N=33

Punkt końcowy	n (%)
CR	6 (18)
PR	17 (51)
SD	8 (24)
PD	2 (6)
W populacji objętej analizą skuteczności: ORR: 69,6% (95% CI 51,2 – 84,4) DCR: 93,7% (95% CI 79,7 – 99,2)	

CR – całkowita odpowiedź; DCR – wskaźnik kontroli choroby; ORR – obiektywny wskaźnik odpowiedzi; PD – choroba postępująca; PR – częściowa odpowiedź; SD – choroba stabilna

Ocena bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa były dostępne dla wszystkich 35 pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia nasilenia odnotowanymi w badaniu były wysypka (65%), neuropatia nerwów obwodowych (45%), neutropenia (40%), zmęczenie (40%) i zanieczyszczenie (37%). U 23 z 35 pacjentów (65%) wystąpiły działania niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia, w tym neutropenia (34%), leukopenia (11%), zakażenie (8%), zapalenie błony śluzowej (8%) i zapalenie płuc (8%). U czterech pacjentów (11%) wystąpiło zapalenie płuc o dowolnym stopniu nasilenia (śródmiażdżowa choroba płuc).

U 24 pacjentów (68%) konieczne było zmniejszenie dawki paklitakselu lub cetuksymabu z powodu działań niepożądanych; w tej grupie 22 pacjentów wymagało zmniejszenia dawki paklitakselu, a 11 pacjentów – zmniejszenia dawki cetuksymabu. U ośmiu pacjentów przerwanie leczenia było spowodowane działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem. U czterech pacjentów (11%) wystąpiło zapalenie płuc związane z leczeniem, z którego wszyscy wyzdrowieli po przerwaniu leczenia w badaniu i leczeniu sterydami. Inne przyczyny przerwania leczenia związane z leczeniem to infekcja u dwóch pacjentów, przetoka gardłowa u jednego i alergia stopnia 3 na paklitaksel u jednego. U czterech pacjentów (11%) przerwano leczenie w badaniu z powodu

działań niepożądanych niezwiązanych z leczeniem. Działania niepożądane te były możliwe do opanowania i nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski autorów

Na podstawie uzyskanych wyników, autorzy jednoramiennego badania Koyama 2023 wskazują, że połączenie paklitakselu z cetuksymabem podawanym co 2 tygodnie było wysoce skuteczne w leczeniu R/M-HNSCC u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią opartą na platynie i przeciwciałem PD-1. Mechanizm leżący u podstaw skuteczności chemioterapii skojarzonej z przeciwciałami PD-1 pozostaje niejasny. Mechanizmy oporności na inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego są związane z różnymi czynnikami, w tym mikrośrodowiskiem guza i prezentacją antygenu układu odpornościowego. Autorzy zwracają uwagę, że to jest pierwsze badanie prospektywne wykazujące skuteczność chemioterapii ratunkowej zastosowanej po immunoterapii.

Badania retrospektywne

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę i wyniki pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 15 Charakterystyka i wyniki pozostałych włączonych badań

Badanie	Metodyka	Wyniki
Watanabe 2025 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów	<u>Typ publikacji:</u> badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe (10) przeprowadzone w Japonii <u>Populacja:</u> N=480 pacjentów z R/M HNSCC, u których doszło do niepowodzenia leczenia schematem opartym na platynie oraz niwolumabie. <u>Okres obserwacji:</u> mediana 627 dni (0-1349) <u>Interwencje:</u> - 236 pacjentów otrzymało wyłącznie opiekę paliatywną (BSC), z czego 3 chorych miało zastosowaną radioterapię paliatywną; - 244 pacjentów otrzymało chemioterapię ratunkową (SLC), z czego 72 pacjentów otrzymało leczenie skojarzone paklitaksel + cetuksymab (PTX + Cmab); 89 pacjentów - taksany (paklitaksel lub docetaksel), 48 pacjentów – S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil), a 35 pacjentów – inne leczenie (gemcytabina + S1, cisplatyna; karboplatyna); w analizie uwzględniono 241 pacjentów.	Cel badania: Ocena skuteczności leczenia ratunkowego i czynników prognostycznych u pacjentów z RM-HNSCC po niepowodzeniu leczenia schematem opartym na platynie oraz niwolumabie. Wyniki: W grupie SLC odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) wyniósł 36,6%, a odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR) — 66,4%. ORR dla PTX + Cmab wyniósł 54,9%, a DCR — 81,7%. W przypadku monoterapii taksanami, ORR wyniósł 27,9%, a DCR — 60,9%. Dla schematu S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil) wartości te wynosiły odpowiednio 25,5% i 52,1%. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w całej grupie SLC wyniosła 5,4 miesiąca (95% CI: 4,6–6,1), a mediana przeżycia całkowitego (OS) — 13,0 miesięcy (95% CI: 10,8–13,5). Dla PTX + Cmab mediana PFS wyniosła 6,4 miesiąca, a OS — 15,4 miesiąca. W przypadku taksanów wartości te wynosiły odpowiednio 4,9 i 10,8 miesiąca, natomiast dla S-1 — 4,1 i 10,4 miesiąca. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że stabilizacja choroby lub odpowiedź na wcześniejsze leczenie niwolumabem była czynnikiem związanym z dłuższym czasem PFS (HR=0,68, 95% CI: 0,502;0,907; $p = 0,009$) i OS (HR=0,53, 95% CI: 0,385;0,740; $p < 0,001$). Leczenie PTX + Cmab było również związane z dłuższym PFS (HR=0,58 (95% CI: 0,402–0,828; $p = 0,003$) i OS (HR=0,50 (95% CI: 0,332–0,757; $p = 0,001$) w porównaniu z monoterapią taksanami. Ograniczenia: - pacjenci, którzy otrzymali niwolumab jako leczenie pierwszej linii (nawroty w ciągu 6 miesięcy po leczeniu radykalnym lub uzupełniającym chemioradioterapią), częściej byli leczeni schematem PTX + Cmab jako terapią drugiego rzutu. Z kolei pacjenci, którym podano niwolumab w późniejszych liniach leczenia, częściej otrzymywali leczenie drugiego rzutu bez udziału Cmab, ponieważ większość z nich była wcześniej leczona schematami zawierającymi Cmab; - u pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w pierwszej linii, po niepowodzeniu leczenia PTX + Cmab dostępna była dodatkowa opcja terapeutyczna z użyciem fluoropirymidyny, co mogło wpłynąć na lepsze wyniki leczenia w ramieniu PTX + Cmab; - dane dotyczące grupy BSC mogą być obciążone błędem selekcji, ponieważ większość pacjentów leczonych wyłącznie opieką paliatywną była prawdopodobnie w bardzo złym stanie ogólnym, bez kwalifikacji do dalszej terapii aktywnej.
Yasumatsu 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb K.K. i Ono	<u>Typ publikacji:</u> badanie obserwacyjne retrospektywne, wieloośrodkowe (23) rzeczywistej praktyki klinicznej w Japonii <u>Populacja:</u> wyjściowo N=256 otrzymało niwolumab, 70 (27,3%) otrzymało	Cel: Ocena skuteczności niwolumabu i późniejszej chemioterapii u pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy lub szyi (R/M HNC) w trakcie lub po terapii opartej na platynie, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Metodyka	Wyniki
Pharmaceutical Co., Ltd. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów	niwolumab jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku R/M HNC, 110 (43,0%) jako leczenie drugiego rzutu, a 76 (29,7%) jako leczenie trzeciego lub późniejszego rzutu. 95 pacjentów otrzymało chemioterapię po leczeniu niwolumabem, z czego 52 pacjentów (54,7%) otrzymało paklitaksel ± cetuksymab (8/52 pacjentów otrzymało tylko paklitaksel); 12 (12,6%) pacjentów otrzymało chemioterapię opartą na platynie; 13 (13,7) terapię S-1*. <u>Okres obserwacji:</u> 2 lata od pierwszej dawki niwolumabu, analizy w podgrupach przeprowadzono od momentu podania chemioterapii <u>Interwencje:</u> Przeprowadzono analizy w podgrupach, w celu zbadania skuteczności chemioterapii po niwolumabie. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę niwolumabu. * tegafur (FF) i dwa rodzaje inhibitorów enzymu, 5-chloro-2,4-dihydroksypirydynę (CDHP) i oksonian potasu (Oxo) w stosunku molowym 1:0,4:1	I rz. punkty końcowe: najlepsza ogólna odpowiedź (ang. best overall response, BOR), przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS), przeżycie całkowite (ang. and overall survival OS), bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym, irAEs). Wyniki: U pacjentów, którzy otrzymali paklitaksel ± cetuksymab jako następczą chemioterapię, mediana OS wynosiła 6,9 mies. (95% CI: 5,9–11,9), a szacowany 24-mies. wskaźnik OS wynosił 30,2%; mediana PFS wynosiła 3,5 mies. (95% CI: 2,3–5,5), a szacowany 24-mies. wskaźnik PFS wynosił 22,9%. U pacjentów, którzy otrzymali terapię opartą na platynie lub terapię S-1 jako następną chemioterapię, mediana OS wynosiła odpowiednio 11,5 mies. (95% CI: 5,2–NR) i 20,3 mies. (95% CI: 1,9–20,3), przy szacowanym 24-mies. wskaźniku OS wynoszącym odpowiednio 23,8% i 0%. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 7,0 mies. (95% CI: 1,4–11,5) i 2,0 mies. (95% CI: 1,5–NR), przy szacowanym 24-miesięcznym wskaźniku PFS wynoszącym odpowiednio 9,3% i 27,7%. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano w odniesieniu do pacjentów stosujących niwolumab (cała populacja). W opinii autorów wyniki te potwierdzają wyższą chemowrażliwość na kolejne terapie po immunoterapii. Ograniczenia: brak grupy kontrolnej, dane oparte są na ocenach poszczególnych lekarzy podczas ich rutynowej praktyki klinicznej, które mogą zawierać błędy pomiarowe, preferencyjnie autorzy uwzględnili duże ośrodki badawcze (błąd selekcji). Celem badania była głównie ocena skuteczności niwolumabu, skuteczność późniejszej chemioterapii badano w podgrupach. Około 50% pacjentów, którym podano niwolumab było wcześniej leczonych cetuksymabem, ponadto wyniki bezpieczeństwa podano dla całej populacji pacjentów.
Matsuo 2020 <u>Źródło finansowania:</u> nie podano <u>Konflikt interesów:</u> brak	<u>Typ publikacji:</u> retrospektywna analiza dokumentacji medycznej, przeprowadzona w Japonii w populacji pacjentów z nawracającym i/lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, u których wystąpiła progresja po monoterapii niwolumabem lub chemioterapii zawierającej cetuksymab i którzy następnie otrzymali chemioterapię zawierającą cetuksymab i/lub monoterapię niwolumabem. <u>Okres obserwacji:</u> podawanie niwolumabu w monoterapii lub chemioterapii zawierającej cetuksymab zakończono w przypadku pojawienia się postępującej choroby (PD) lub rozwoju niedopuszczalnej toksyczności. <u>Populacja:</u> N=138 - cisplatyna/5-fluorouracyl/cetuksymab - paklitaksel/cetuksymab - monoterapia niwolumabem W niektórych przypadkach terapię zmieniono na inny schemat w ciągu dwóch tygodni. Nie określono, jaki odsetek pacjentów stosowano cetuksymab+paklitaksel. (pacjentów podzielono na grupy leczone chemioterapią zawierającą cetuksymab (grupa A; n = 27), leczone monoterapią niwolumabem (grupa B; n = 50), leczone monoterapią niwolumabem po chemioterapii zawierającej cetuksymab (grupa C; n = 41) i leczone chemioterapią zawierającą cetuksymab po monoterapii niwolumabem (grupa D; n = 20). Mediana okresu obserwacji	Cel: ocena ryzyka wystąpienia polekowej śródmiąższowej choroby płuc (DI-IP) związanej z terapią cetuksymabem i/lub niwolumabem. Wyniki: Częstość występowania DI-IP u badanych pacjentów wyniosła 7,2%. DI-IP obserwowano u 1 z 27 pacjentów (3,7%) w grupie A, 3 z 50 pacjentów (6,0%) w grupie B, 1 z 41 pacjentów (2,4%) w grupie C i 5 z 20 pacjentów (25,0%) w grupie D. DI-IP występował częściej w grupie pacjentów leczonych chemioterapią zawierającą cetuksymab po monoterapii niwolumabem niż u pacjentów z innymi schematami leczenia. U wszystkich pacjentów leczonych chemioterapią zawierającą cetuksymab po monoterapii niwolumabem stwierdzono supresję guza, a u dwóch uzyskano całkowitą odpowiedź. Podawanie niwolumabu w monoterapii lub chemioterapii zawierającej cetuksymab zostało przerwane po stwierdzeniu DI-P, a wszyscy pacjenci wyzdrowieli z DI-IP po terapii sterydowej. Jednak czterech pacjentów zmarło następnie z powodu raka w ciągu sześciu miesięcy. Ograniczenia: Autorzy publikacji wskazują, że według niektórych raportów częstość występowania IP wśród populacji japońskiej jest szczególnie wysoka w porównaniu z krajami zachodnimi. Ponadto ograniczeniem badania jest także fakt, że nie podano oddzielnie wyników dla pacjentów leczonych cetuksymabem+paklitaksel, ale wspólnie razem z pacjentami leczonymi schematem cisplatyna/5-fluorouracyl/cetuksymab.

Badanie	Metodyka	Wyniki																																																		
	wynosiła 7 miesięcy (zakres: 1–20 miesięcy) dla grupy A, 13 miesięcy (zakres: 1–28 miesięcy) dla grupy B, 18 miesięcy (zakres: 4–60 miesięcy) dla grupy C i 14 miesięcy (zakres: 4–28 miesięcy) dla grupy D)																																																			
Tanaka 2023 <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów	<u>Typ publikacji:</u> badanie obserwacyjne retrospektywne; analiza danych pacjentów leczonych w ośrodku National Cancer Center East w Japonii w okresie od maja 2017 r. do kwietnia 2022 r. <u>Okres obserwacji:</u> 12,4 mies. <u>Zastosowane interwencje:</u> • Schemat PCE: trzytygodniowy cykl paklitaksel +cetuksymab + karboplatyna (CBDCA) 100 mg/m ² i AUC ¹³ wynoszącym 2,5 w dniach 1. i 8. • Schemat paklitaksel + cetuksymab: czterotygodniowy cykl PTX 80 mg/m ² w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu. Cetuksymab podawano w dawce początkowej 400 mg/m ² , a następnie 250 mg/m ² co tydzień do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych działań toksycznych w obu schematach. <u>Populacja:</u> N=59 Schemat PCE: n=19 (32,3%) schemat PTX+cmab: n=40 (67,8%) <u>Poprzednie leczenie, n (%):</u> pembrolizumab: n=15 (25,4) niwolumab: n= 44 (74,6)	Cel Ocena skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii opartej na cetuksymabie w skojarzeniu z paklitaksem (PE) po wcześniejszym leczeniu immunoterapeutycznym (ICI) w nawrotowym lub przerzutowym raku płaskonabłonkowym głowy i szyi. Wyniki <u>Skuteczność</u> <i>Analiza PFS i OS</i> od rozpoczęcia chemioterapii opartej na PE – analiza w podgrupach w zależności od zastosowanego schematu leczenia: <table><tr><th rowspan="2">Ramie badania</th><th>PFS</th><th rowspan="2">p</th><th>OS</th><th rowspan="2">p</th></tr><tr><th>Mediana mies. [95%CI]</th><th>Mediana mies. [95%CI]</th></tr><tr><td>PCE</td><td>4,4 [2,8 - 6,0]</td><td rowspan="2">0,15</td><td>17,1 [10,5-23,7]</td><td rowspan="2">0,31</td></tr><tr><td>PTX+cmab</td><td>5,7 [2,1-9,4]</td><td>18,6 [12,5-24,7]</td></tr></table> <u>Odpowiedź na leczenie</u> Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,8 mies. <table><tr><th rowspan="2">Odpowiedź na leczenie/mies.</th><th colspan="3">Liczba zdarzeń</th></tr><tr><th>Pacjenci łącznie N=59</th><th>PCE (N=19)</th><th>PTX+Cmab (N=40)</th></tr><tr><td>CR</td><td>3 (5,1)</td><td>1 (5,3)</td><td>2 (5,0)</td></tr><tr><td>PR</td><td>34 (57,6)</td><td>11 (57,9)</td><td>23 (57,5)</td></tr><tr><td>SD</td><td>7 (11,9)</td><td>3 (15,8)</td><td>4 (10,0)</td></tr><tr><td>PD</td><td>13 (22,0)</td><td>3 (15,8)</td><td>10 (25,0)</td></tr><tr><td>Nieosiągalne do oceny</td><td>2 (3,4)</td><td>1 (5,3)</td><td>1 (2,5)</td></tr><tr><td>ORR (%)</td><td>37 (62,7)</td><td>12 (63,2)</td><td>26 (62,5)</td></tr><tr><td>DCR (%)</td><td>44 (74,6)</td><td>15 (78,9)</td><td>29 (72,7)</td></tr></table> <u>Bezpieczeństwo</u> U 24 pacjentów (40,7%) obserwowano działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego, przy czym najczęściej obserwowano wystąpienie leukopenii (11,7%), neutropenii (6,9%), zapalenia błon śluzowych (6,8%) i zapalenia płuc (6,8%). Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z leczeniem. Wnioski autorów Chemioterapia oparta na zastosowaniu paklitakselu i cetuksymabu (PE) zapewnia szybką i skuteczną terapię przeciwnowotworową u pacjentów z R/M SCCHN jako kolejną chemioterapię po ICI. Jest to zatem obiecująca opcja leczenia u pacjentów z nawracającym/łagodnym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (SCCHN), u których leczenie ICI jest nieskuteczne lub nietolerowane. Ponadto wysoka tolerancja i dostępność tego schematu leczenia w warunkach ambulatoryjnych powinny przynieść znaczne korzyści tej grupie pacjentów.	Ramie badania	PFS	p	OS	p	Mediana mies. [95%CI]	Mediana mies. [95%CI]	PCE	4,4 [2,8 - 6,0]	0,15	17,1 [10,5-23,7]	0,31	PTX+cmab	5,7 [2,1-9,4]	18,6 [12,5-24,7]	Odpowiedź na leczenie/mies.	Liczba zdarzeń			Pacjenci łącznie N=59	PCE (N=19)	PTX+Cmab (N=40)	CR	3 (5,1)	1 (5,3)	2 (5,0)	PR	34 (57,6)	11 (57,9)	23 (57,5)	SD	7 (11,9)	3 (15,8)	4 (10,0)	PD	13 (22,0)	3 (15,8)	10 (25,0)	Nieosiągalne do oceny	2 (3,4)	1 (5,3)	1 (2,5)	ORR (%)	37 (62,7)	12 (63,2)	26 (62,5)	DCR (%)	44 (74,6)	15 (78,9)	29 (72,7)
Ramie badania	PFS	p		OS		p																																														
	Mediana mies. [95%CI]		Mediana mies. [95%CI]																																																	
PCE	4,4 [2,8 - 6,0]	0,15	17,1 [10,5-23,7]	0,31																																																
PTX+cmab	5,7 [2,1-9,4]		18,6 [12,5-24,7]																																																	
Odpowiedź na leczenie/mies.	Liczba zdarzeń																																																			
	Pacjenci łącznie N=59	PCE (N=19)	PTX+Cmab (N=40)																																																	
CR	3 (5,1)	1 (5,3)	2 (5,0)																																																	
PR	34 (57,6)	11 (57,9)	23 (57,5)																																																	
SD	7 (11,9)	3 (15,8)	4 (10,0)																																																	
PD	13 (22,0)	3 (15,8)	10 (25,0)																																																	
Nieosiągalne do oceny	2 (3,4)	1 (5,3)	1 (2,5)																																																	
ORR (%)	37 (62,7)	12 (63,2)	26 (62,5)																																																	
DCR (%)	44 (74,6)	15 (78,9)	29 (72,7)																																																	
Wakasaki 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Japońska agencja JSPS. <u>Konflikt interesów:</u> brak	<u>Typ publikacji:</u> badanie obserwacyjne retrospektywne; analiza danych z 4 ośrodków w Japonii <u>Czas trwania badania:</u> 1.04.2017 r. – 31.07.2020 r. <u>Populacja:</u> N=52 pacjentów z nawrotowym/ przerzutowym rakiem	Cele badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii ratunkowej (SCT), tj. stosowania paklitakselu (PTX) ± cetuksymab, po niepowodzeniu leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI), u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (R/M HNSCC). Badanie oceniało również wpływ wcześniejszego stosowania cetuksymabu. <u>Wyniki:</u>																																																		

¹³ ang. area under the concentration-time curve

Badanie	Metodyka	Wyniki
	łaskonabłonkowym głowy i szyi (R/M HNSCC). <u>Charakterystyka populacji:</u> Dla niwolumabu odnotowano odpowiedź obiektywną (ORR) na poziomie 17,3% oraz odsetek kontroli choroby (DCR) wynoszący 53,8%. W chwili rozpoczęcia chemioterapii ratunkowej (SCT) stan sprawności wg ECOG wynosił 0–1 u 46 pacjentów, 2 u 5 pacjentów i 3 u 1 pacjenta. Leczenie drugiej, trzeciej, czwartej i piątej linii otrzymało odpowiednio 57,7%, 34,6%, 5,8% i 1,9% pacjentów. Lokalizacja nowotworu: jama ustna – 26,9%, nosogardło – 3,8%, gardło środkowe (oropharynx) – 13,5%, gardło dolne (hypopharynx) – 23,1%, krtani – 9,6%, zatoki przynosowe – 17,3%, inne lokalizacje – 5,8%. <u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 9,2 miesiąca (zakres: 1,3–30,2), a obserwację prowadzono do śmierci lub do daty odcięcia (31 stycznia 2021 r.). <u>Interwencja (stosowana po niepowodzeniu leczenia niwolumabem):</u> • paklitaksel (PTX) podawany cotygodniowo (N=7), lub • paklitaksel + cetuksymab (PC) podawany cotygodniowo (N=45) Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z Kryteriami Oceny Odpowiedzi w Nowotworach Litych (wersja 1.1) na podstawie wyników tomografii komputerowej (TK), wykonywanej co 8–12 tyg. Progresję choroby (PD) zdefiniowano jako $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic zmian docelowych lub pojawienie się nowych zmian przerzutowych. Stabilną chorobę (SD) określono jako zmniejszenie $< 30\%$ lub zwiększenie $< 20\%$ wielkości guza w obrazowaniu. Częściową odpowiedź (PR) zdefiniowano jako zmniejszenie $\geq 30\%$ sumy średnic zmian docelowych. W ramach badania oceniano: • odpowiedź obiektywna (ORR) – obejmującą CR lub PR; • odsetek kontroli choroby (DCR) – obejmował CR, PR lub SD; • przeżycie całkowite (OS) – zdefiniowane jako czas od pierwszego dnia leczenia chemioterapią ratunkową (SCT) do zgonu; • przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniono jako czas do progresji choroby lub zgonu. • toksyczność – zgodnie z kryteriami Wspólnej Terminologii dla Zdarzeń Niepożądanych (wersja 4.0). Wpływ wcześniejszego leczenia cetuksymabem: - Grupa A: pacjenci otrzymali cetuksymab przed immunoterapią;	<i>Skuteczność</i> Nie stwierdzono IS różnicy w odsetku odpowiedzi obiektywnej (ORR) pomiędzy grupą PC a grupą PTX (53,3% vs 42,9%, $p=0,606$). Odsetek kontroli choroby (DCR) był natomiast IS wyższy w grupie PC w porównaniu do grupy leczonej PTX (91,1% vs 57,1%, $p=0,0143$). Mediana przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla całej kohorty wynosiła odpowiednio 11,9 oraz 7,4 miesiąca. OS i PFS były IS dłuższe w grupie pacjentów leczonych schematem PC w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie paklitaksel. OS w grupie PC wyniosło 13,5 miesiąca, natomiast w grupie PTX – 4,7 miesiąca ($p=0,0082$), z kolei PFS wyniosło odpowiednio 8,1 miesiąca i 2 miesiące ($p=0,0240$). <i>Bezpieczeństwo</i> Częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc indukowanego leczeniem (DI-IP) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem łaskonabłonkowym głowy i szyi (R/M HNSCC), którzy otrzymali chemioterapię ratunkową (SCT) wyniosła 21,2% (u 1 pacjenta leczonego PTX i 10 leczonych PC). Jednak wiele przypadków sklasyfikowano jako AE stopnia 1 (wyłącznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych bez objawów). <i>Wnioski:</i> Dodatkowo, wyniki sugerują, że ryzyko wystąpienia DI-IP w trakcie chemioterapii ratunkowej może być wyższe w grupie pacjentów, którzy nie stosowali cetuksymabu przed SCT. <i>Podsumowanie:</i> Zadowalające efekty terapeutyczne można uzyskać po zastosowaniu schematu PC u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem łaskonabłonkowym głowy i szyi (R/M HNSCC), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami punktów kontrolnych (ICI). Niemniej jednak, konieczne jest zachowanie ostrożności, ponieważ częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc indukowanego leczeniem (DI-IP) może być wyższa u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni cetuksymabem. Ograniczenia: liczebność populacji w badaniu.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	- Grupa B: otrzymali cetuksymab po immunoterapii (w ramach SCT)	

BSC – leczenie wspomagające; PTX – paklitaksel; Cmab – cetuksymab; ORR – odsetek odpowiedzi objektywnych; DCR – odsetek pacjentów z kontrolą choroby; BOR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. best overall response); CR – całkowita odpowiedź; DCR – wskaźnik kontroli choroby; ORR – obiektywny wskaźnik odpowiedzi; PD – choroba postępująca; PR – częściowa odpowiedź; SD – choroba stabilna; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PTX – paklitaksel; R/M HNSCC – nawrotowy/ przerzutowy rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi; SLC – chemioterapia ratunkowa

* terapia S1 – leczenie tegafurem/ gimeracile/ oteracilem

Issa 2021 – abstrakt konferencyjny

Celem badania retrospektywnego Issa 2021 była analiza wyników leczenia pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (R/M HNSCC), którzy po progresji ICI (pembrolizumab stosowało 53% chorych, niwolumab – 41%, a ipilimumab + niwolumab – 6%) otrzymali samą chemioterapię lub chemioterapię cotygodniową z dodatkiem cetuksymabu. Mediana obserwacji wynosiła 9 miesięcy (IQR: 5–13). 56% chorych miało negatywny status p16¹⁴, a 44% – pozytywny. Z 64 pacjentów, 28 otrzymało cotygodniową chemioterapię z cetuksymabem (karboplatyna AUC 1,5, paklitaksel 45 mg/m², cetuksymab 400 mg/m² na start, następnie 250 mg/m² co tydzień), a 36 – chemioterapię bez cetuksymabu (np. kapecytabina, afatynib, gemcytabina).

Nie zaobserwowano IS różnicy dla całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) w grupie chorych leczonych schematem chemioterapia + cetuksymab, a grupą bez cetuksymabu (32% vs 22%, p=0,4). Jednakże mediana PFS była IS dłuższa w grupie otrzymującej cetuksymab i wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 4,3–10,1) w porównaniu do 3,2 miesiąca (95% CI: 2–5) w grupie chorych leczonych bez cetuksymabu (HR = 0,52; p = 0,042). Mediana całkowitego przeżycia (OS) była wyższa w grupie leczonych chemioterapią + cetuksymab (10 miesięcy, 95% CI: 8,5–NR) niż w grupie bez cetuksymabu (8,7 miesiąca, 95% CI: 5,7–13,8) (HR = 0,84; p = 0,8).

Fayette 2023 – abstrakt konferencyjny

Celem badania była ocena aktywności przeciwnowotworowej leczenia skojarzonego przeciwciałem rekombinowanym NKG2A monalizumabem (M) z cetuksymabem (CTX) u pacjentów z R/M HNSCC po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia (pacjenci stosujący chemioterapię oraz immunoterapię) w ramach badania INTERLINK-1¹⁵. Pacjentów losowo przydzielono do grupy M + CTX oraz **placebo (P) + CTX** (dawka nasycająca 400 mg/m², dawki przypominające 250 mg/m² podawane co tydzień). Badanie uwzględniało dwie populacje: uHPV – pacjenci z nowotworem niezwiązanym z HPV (czyli wszystkie nie-orofaryngealne raki + HPV-ujemne orofaryngealne), oraz FAS (full analysis set) – cała populacja, obejmująca również HPV-dodatnich pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,16 miesięcy dla grupy M + CTX oraz 8,38 miesięcy dla grupy P + CTX.

W populacji pacjentów FAS oraz uHPV nie zaobserwowano IS różnic w zakresie całkowitego przeżycia (OS) ani przeżycia wolnego od progresji (PFS) między grupami P + CTX vs M + CTX.

W populacji FAS mediana OS wyniosła 8,9 miesiąca (95% CI: 6,0–15,1) w grupie P + CTX i 8,8 miesiąca (95% CI: 6,9–10,8) w grupie M + CTX (HR = 1,03; 95% CI: 0,70; 1,53; p = 0,891). Mediana PFS wyniosła 3,7 miesiąca (95% CI: 2,2–4,2) dla P + CTX i 3,5 miesiąca (95% CI: 2,3; 3,7) dla M + CTX (HR = 1,11; 95% CI: 0,82; 1,51).

W populacji uHPV, mediana OS wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 6,0; 14,5) vs 8,8 miesiąca (95% CI: 6,9; 10,4) w grupie pacjentów leczonych schematem P + CTX vs M + CTX (HR=1,00, 95% CI: 0,66; 1,54; p=0,989). Mediana PFS wyniosła natomiast odpowiednio 3,8 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,9) vs 3,6 miesiąca (95% CI: 3,1; 3,6) (HR=1,11, 95% CI: 0,79–1,57).

Odsetek odpowiedzi objektywnej (ORR) był liczbowo wyższy w grupie P + CTX w porównaniu do M + CTX w populacji FAS (23,9 % vs 15,2%, OR = 0,56; 95% CI: 0,27; 1,15; p=0,115) oraz w populacji uHPV (19,1% vs 13,1%, OR=0,60, 95% CI: 0,30; 1,23, p=0,162), natomiast czas trwania odpowiedzi (DoR) był zbliżony w obu ramionach badania w populacji FAS (1,1% vs 1,1%) oraz uHPV (1,4% vs 1,4%).

¹⁴ negatywny status p16 oznacza, że nowotwór nie wykazuje ekspresji białka p16, które jest markerem powiązania z wirusem HPV (wirus brodawczaka ludzkiego); źródło: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9688375/>

¹⁵ Identyfikator badania (clinicaltrials.gov): NCT04590963

7.2.1. Komentarz do analizy klinicznej

Najważniejsze ograniczenia odnalezionych dowodów:

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badania z niższego poziomu dowodów tj.: 1 badanie prospektywne, 5 badań retrospektywnych i 2 abstrakty konferencyjne.
- Większość włączonych badań (7 z 8) przeprowadzona była w populacji azjatyckiej (Japonia).
- Do badania Koyama 20 wykluczono pacjentów z ograniczoną pierwotną lokalizacją guza tj.: tarczycy, śliniankach, skórze lub oku. Tym samym populacja badania nie obejmuje wszystkich analizowanych wskazań. W pozostałych badaniach włączonych do przeglądu umiejscowienie guza nie było sprecyzowane (włączano pacjentów z ogólnym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego głowy lub szyi).
- W badaniu Koyama 2023 17% pacjentów stanowili chorzy, którzy byli poprzednio leczeni cetuksymabem w monoterapii.
- W badaniu Yasumatsu 2022 52 pacjentów (54,7%) otrzymało paklitaksel ± cetuksymab, wyniki skuteczności przedstawiono dla podgrup, natomiast wyniki dot. bezpieczeństwa dla całej populacji z badania. W badaniu nie było grupy kontrolnej. Dane z badania Yasumatsu 2022 oparte są na ocenach poszczególnych lekarzy podczas ich rutynowej praktyki klinicznej, które mogą zawierać błędy pomiarowe, preferencyjnie autorzy uwzględnili duże ośrodki badawcze (błąd selekcji). Celem badania była głównie ocena skuteczności niwolumabu, skuteczność późniejszej chemioterapii badano w podgrupach.
- W badaniu Watanabe 2025 u pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w pierwszej linii, po niepowodzeniu leczenia paklitaksel + cetuksymab dostępna była dodatkowa opcja terapeutyczna z użyciem fluoropirymidyny, co mogło wpłynąć na lepsze wyniki leczenia w tym ramieniu. Ponadto pacjenci, którzy otrzymali niwolumab jako leczenie pierwszej linii (nawroty w ciągu 6 miesięcy po leczeniu radykalnym lub uzupełniającym chemioradioterapią), częściej byli leczeni schematem PTX + Cmab jako terapią drugiego rzutu. Z kolei pacjenci, którym podano niwolumab w późniejszych liniach leczenia, częściej otrzymywali leczenie drugiego rzutu bez udziału cetuksymabu, ponieważ większość z nich była wcześniej leczona schematami zawierającymi cetuksymab. Dane dotyczące grupy BSC mogą być obciążone błędem selekcji, ponieważ większość pacjentów leczonych wyłącznie opieką paliatywną była prawdopodobnie w bardzo złym stanie ogólnym, bez kwalifikacji do dalszej terapii aktywnej.
- W badaniu Matsuo 2020 w niektórych przypadkach terapię zmieniono na inny schemat w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia stosowania, ponadto nie podano oddzielnie wyników dla pacjentów leczonych cetuksymabem+paklitaksel, ale wspólnie razem z pacjentami leczonymi schematem cisplatyna/5-fluorouracyl/cetuksymab. Autorzy publikacji wskazują, że według niektórych raportów częstość występowania IP wśród populacji japońskiej jest szczególnie wysoka w porównaniu z krajami zachodnimi.
- W badaniach Tanaka 2023 i Wakasaki 2022 brała udział niewielka liczba pacjentów (ok. 53 osób w każdym z badań).
- Fayette 2023 to badanie RCT niespełniające kryteriów włączenia ze względu na niewłaściwy komparator (monoterapię cetuksymabem we wnioskowanej populacji porównano z monalizumabem podawanym w skojarzeniu z cetuksymabem).

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Erbitux

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

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia, które występują z częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 16 Zdarzenia niepożądane występujące w przypadku stosowania cetuksymabu zgodnie z ChPL Erbitux (data dostępu 12.05.2025 r.)

Układ/Narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipomagnezemia	Odwodnienie (szczególnie po biegunce lub zapaleniu błony śluzowej); hipokalcemia; jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek	Zapalenie powiek; zapalenie rogówki
Zaburzenia naczyniowe			Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zator tętnicy płucnej; śródmiąższowa choroba płuc (może zakończyć się zgonem)
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka; nudności; wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Łagodne/umiarkowane reakcje po wlewie dożylnym; zapalenie błon śluzowych (może prowadzić do krwawienia z nosa)	Ciężkie reakcje po wlewie dożylnym (czasem zakończone zgonem); zmęczenie	

Poniżej przedstawiono wybrane zdarzenia niepożądane na podstawie ChPL Erbitux.

Reakcje skórne

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

Reakcje skórne występują bardzo często i może być konieczne przerwanie lub zakończenie leczenia. Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie doustnych tetracyklin (6 – 8 tygodni) i miejscowe zastosowanie 1% kremu z hydrokortyzonem ze środkiem nawilżającym. W leczeniu reakcji skórnych stosowano miejscowo kortykosteryoidy o średnim lub silnym działaniu lub doustne tetracykliny.

Jeżeli u pacjenta wystąpi nietolerowalna lub ciężka reakcja skórna ($\geq$ stopień 3. według klasyfikacji działań niepożądanych CTCAE; ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), leczenie cetuksymabem musi być przerwane. Leczenie można wznowić tylko wtedy, gdy reakcja skórna zmniejszy się do stopnia 2.

Jeżeli ciężka reakcja skórna wystąpi po raz pierwszy, leczenie można wznowić bez zmiany dawki.

W przypadku, gdy ciężkie reakcje skórne wystąpią po raz drugi i trzeci, leczenie cetuksymabem musi być ponownie przerwane.

Jeżeli reakcja zmniejszy się do stopnia 2., leczenie można wznowić jedynie po zmniejszeniu dawki o 20% (200 mg/m² pc. w schemacie dawkowania co tydzień, 400 mg/m² pc. w schemacie dawkowania co dwa tygodnie) po drugim wystąpieniu oraz po zmniejszeniu dawki o 40% (150 mg/m² pc. w schemacie dawkowania co tydzień, 300 mg/m² pc. w schemacie dawkowania co dwa tygodnie) po trzecim wystąpieniu.

Jeżeli ciężka reakcja skórna wystąpi po raz czwarty lub nie zmniejszy się do stopnia 2. w czasie przerwy w leczeniu, konieczne jest definitywne zaprzestanie leczenia cetuksymabem.

Zaburzenia oddechowe

Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym przypadki zakończone zgonem, których większość występowała u pacjentów w populacji japońskiej.

W przypadkach zakończonych zgonem często występowały czynniki sprzyjające lub przyczyniające się, takie jak jednoczesna chemioterapia, której związek ze śródmiąższową chorobą płuc jest znany, oraz współistniejące choroby płuc. Takich pacjentów należy dokładnie obserwować. W przypadku wystąpienia objawów (takich jak duszność, kaszel, gorączka) lub wyników badań radiograficznych wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc, należy niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne.

W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać podawanie cetuksymabu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta.

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapeutykami, należy również zapoznać się z informacją dotyczącą danego leku.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 17. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 19 marca 2025¹⁶

Substancja czynna	Cetuksymab
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach chemioterapii
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1057.0, Cetuximab
Zakres wskazań objętych refundacją	Zgodnie z treścią załączników C.95.a i C.95.b. (Tabela 7).

Tabela 18. Informacje w zakresie refundacji ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990035946	3828,60	4058,32	4058,30	bezpłatny
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990035922	765,72	811,66	811,66	bezpłatny

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

8.2. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

Perspektywa

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

Koszty i dawkowanie

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt substancji czynnej, koszt podania oraz koszt monitorowania.

Średnie roczne zużycie cetuksymabu na 1 pacjenta oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych dotyczących tej substancji czynnej stosowanej w ramach programu lekowego PL B.52 za rok 2023 (ostatni pełny rok finansowania cetuksymabu w ramach tego PL). Przyjęto średnie roczne zużycie cetuksymabu wynoszące 5 057,43 mg, które następnie pomnożono przez koszt 1 mg substancji czynnej cetuksymab na podstawie jej rozliczenia w ramach załącznika C.95.b za 2025 r.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej przyjęto, że w analizowanym wskazaniu czas trwania leczenia cetuksymabem będzie o około

¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.

20% krótszy niż w dotychczas refundowanych wskazaniach, w związku z tym oszacowany koszt terapii na podstawie danych z PL B.52 zmniejszono o 20%.

W celu oszacowania średniej liczby cykli podania cetuksymabu w analizie przyjęto dwa uproszczone schematy dawkowania¹⁷:

- wariant A, zakładający podawanie dawki podtrzymującej 250 mg/m² raz w tygodniu, oraz
- wariant B, w którym stosuje się dawkę 500 mg/m² raz na dwa tygodnie.

Liczbę cykli leczenia w każdym z wariantów oszacowano, dzieląc średnie roczne zużycie cetuksymabu w PL B.52 przez wartość pojedynczej dawki podtrzymującej obliczonej dla średniej powierzchni ciała pacjenta wynoszącej 1,74 m² ¹⁸ i uwzględniono liczbę cykli pomniejszoną o 20%.

W dalszych oszacowaniach przyjęto, że średnia liczba cykli wynosi odpowiednio 10 dla wariantu A oraz 5 dla wariantu B.

Szczegóły oszacowań założeń kosztów zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 19 Koszty substancji czynnej i dawkowanie

Substancja czynna	Wielkość opakowania	Dawkowanie (mg)/ cykl		Koszt za 1 mg [PLN]	Liczba cykli		Źródło danych
		Wariant A	Wariant B		Wariant A dawkowania	Wariant B dawkowania	
Cetuksymab	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	435	870	■	10	5	Zintegrowany model Analityczny CEZ; założenia własne, AWA Keytruda 2021
Cetuksymab	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml						

W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów terapii skojarzonej z paklitaksem lub docetaksem, przyjmując, że stanowi ona opcję terapeutyczną stosowaną w ramach aktualnej praktyki klinicznej w sytuacji braku refundacji cetuksymabu (rozdz. 4.3) w ocenianym wskazaniu.

W ramach analizy kosztów podania leku, uwzględniono procentowy udział świadczeń zdrowotnych na podstawie danych sprawozdanych za rok 2025 dla kodów ICD-10: C01-C10, C12-C14 oraz C32¹⁹. Przyjęto, że:

- w 62,34% przypadków rocznych wizyt rozliczana będzie jednodniowa hospitalizacja związana z podaniem leku z części A katalogu leków,
- w 25,60% przypadków – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii,
- w 12,06% przypadków – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych.

W przypadku okresowej oceny skuteczności terapii przyjęto, że w ciągu roku odbywać się będą dwie wizyty kontrolne, zgodnie z założeniami przedstawionymi w raporcie OT.422.0.39.2024 dotyczącym zmiany kategorii refundacyjnej substancji czynnej cetuksymab²⁰.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

¹⁷ w uproszczonym schemacie dawkowania pominięto podanie dawki nasycającej w wariantach A i B równej 400 mg/m²

¹⁸ zgodnie z AWA OT.4231.19.2021 dot. leku Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w przypadku stosowania pembrolizumabu jako terapii skojarzonej;

¹⁹ Na podstawie Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ (Data odcięcia: 27.05.2025 r.)

²⁰ [Zlecenie 151/2024 - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT](#)

Tabela 20 Koszty świadczeń uwzględnione w analizie

Kod rozliczeniowy	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa*	Koszt, PLN**	
			Wariant A dawkowania	Wariant B dawkowania
Koszt podania leku				
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	557	1 188,98	594,49
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	820,15	410,07
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	4 303,33	2 151,67
Koszt monitorowania				
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności terapii	270,4	957,22	957,22

* zgodnie z Zarządzeniem 10/2024/DGL

** założono, że wycena punktu wynosi 1,77 zł zgodnie z danymi przedstawionymi w Informatorze o umowach NFZ dla województwa mazowieckiego za 2025 r.

Populacja

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie danych zawartych w piśmie prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dołączonym do zlecenia MZ. Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego, szacunkowa liczba pacjentów, u których leczenie cetuksymabem stanowić będzie drugą linię leczenia wynosić będzie 120 osób (wariant podstawowy). Przyjęto również wariant minimalny analizy na podstawie opinii przesłanej przez dr n. med. Emilię Filipczyk-Cisarż, która wskazała, że populacja stosująca cetuksymab zwiększy się o ok. 30% (ok. 42 osoby) w odniesieniu do populacji stosującej cetuksymab obecnie (patrz. rozdz. 3.2).

Wyniki analizy wpływu na budżet

Koszty terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami i przyjętymi założeniami, roczny koszt leczenia cetuksymabem na 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. ██████████ w przypadku podawania leku w schemacie cotygodniowym, oraz ok. ██████████ w przypadku podawania leku raz na dwa tygodnie.

Tabela 21 Analiza wpływu na budżet – oszacowania analityków Agencji, koszty terapii cetuksymabem pojedynczego pacjenta

Kategoria kosztowa	Perspektywa NFZ	
	Wariant A dawkowania* [PLN]	wariant B dawkowania* [PLN]
Koszt cetuksymabu	██████████	██████████
Koszty podania	6 312,46	3 156,23
Koszt monitorowania leczenia	957,22	957,22
Koszt sumaryczny	██████████	██████████

* przyjęte dla wariantu A (10x 250 mg/m²) oraz wariantu B (5x 500 mg/m²)

Przy uwzględnieniu liczebności populacji wskazanej przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (wariant podstawowy), koszt rocznej terapii cetuksymabem w proponowanym wskazaniu pozarejestacyjnym wyniesie ok. ██████████ odpowiednio w przypadku dawkowania leku cotygodniowo lub raz na dwa tygodnie. W przypadku przyjęcia wariantu minimalnego koszt refundacji terapii wyniesie ok. ██████████ w wariantcie A dawkowania oraz ██████████ w wariantcie B dawkowania.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22 Analiza wpływu na budżet – oszacowania analityków Agencji, koszty leczenia cetuksymabem w populacji wnioskowanej

Wariant analizy	Liczebność populacji	Koszt roczny dla płatnika publicznego wariant A dawkowania* [PLN]	Koszt roczny dla płatnika publicznego wariant B dawkowania* [PLN]
Podstawowy	120	██████████	██████████
Minimalny	42	██████████	██████████

* przyjęte dla wariantu A (10x 250 mg/m²) oraz wariantu B (5x 500 mg/m²)

Ograniczenia analizy:

- niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej opartej jedynie na opiniach eksperckich, które nie są spójne;
- brak uwzględnienia kosztów paklitakselu/ docetakselu – założono, że ich stosowanie pozostaje elementem standardowej praktyki klinicznej i nie jest zależne od dostępności refundacyjnej cetuksymabu jako II linii leczenia; należy jednak zauważyć, że dr Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii wskazała, że *preferowaną formą terapii na tym etapie choroby (są to chorzy z zaawansowaną chorobą i po przebytych terapiach) gdzie należy się liczyć z gorszą wydolnością wskazana jest deeskalacja leczenia, a więc monoterapia w tym wypadku cetuximabem.*
- w oszacowaniach przyjęto czas stosowania leku na podstawie danych PL B.52 (cetuksymab w ramach chemioterapii refundowany jest dopiero od 1 października 2024 r.), które odnoszą się do pierwszej linii leczenia cetuksymabem (chorzy w lepszym stanie zdrowia), niemniej jednak dodatkowo uwzględniono opinię prof. Macieja Krzakowskiego wskazującą skrócenie czasu leczenia w 2. linii, co zmniejsza ryzyko przeszacowania rzeczywistych kosztów terapii w populacji docelowej.
- w analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które mogą wpływać na czas stosowania terapii oraz koszty dodatkowe związane m.in. z leczeniem powikłań.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 20.03.2025 r. znak PLR2.4506.19.2.2024.KK na podstawie art. 31n ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.) oraz w związku z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące *przygotowania materiałów analitycznych dotyczących zmiany zakresu wskazań dla substancji czynnej cetuksymab finansowanej w ramach katalogu chemioterapii w załączniku nr C.95.b., w tym w zakresie przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego* oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w przedmiotowym zakresie.

W załączeniu do zlecenia MZ przekazany został projekt załącznika C.95.b uwzględniający proponowaną treść wskazania dla cetuksymabu tj.:

płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią (z zastosowaniem paklitakselu lub docetakselu) lub w monoterapii w chorobie nawrotowej lub przerzutowej:

- *niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii opartej o związki platyny oraz inhibitory PD-1 podawane jako leczenie skojarzone (pembrolizumab) lub sekwencyjne (niwolumab),*
- *wykluczenie uprzedniego stosowania leków anty-EGFR (nie dotyczy wcześniejszego stosowania wymienionych leków w skojarzeniu z radioterapią).*

Cetuksymab jest stosowany: w dawce 400 mg/m² – dawka nasycająca 1, kolejne dawki 250 mg/m² co 7 dni lub 500 mg/m² co 14 dni.

Czas trwania terapii: cetuksymab - do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności związanej z leczeniem.

Do pisma zlecającego załączono także korespondencję z prof. dr hab. n. med. Maciejem Krzakowskim, Konsultantem Krajowym ds. onkologii klinicznej w przedmiotowej sprawie.

Problem zdrowotny

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują: (jamę ustną, gardło, krtań, jamę nosową, gruczoły ślinowe oraz zatoki oboczne nosa. Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa. Zdecydowaną większość, bo ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych. Występują one zwykle u osób w wieku średnim lub podeszłym.

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Po 2000 roku odnotowano spadek zachorowalności na raka krtani i jednocześnie wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła. Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45 roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15 a 35 rokiem życia oraz powyżej 50 roku życia). Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.

Nowotwory narządów głowy i szyi cechuje ogólnie niekorzystne rokowanie, zależne w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła w ciągu pierwszej dekady XXI wieku wyniosły około 50% (zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet). Przeżycia 1-roczone wyniosły około 70%.

Analiza skuteczności

Do analizy łączono 8 badań dotyczących zastosowania cetuksymabu w monoterapii/ skojarzeniu z paklitaksem lub docetaksem w leczeniu 2 linii nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, w tym: 1 badanie prospektywne, 5 badań retrospektywnych oraz 2 abstrakty konferencyjne, z czego jeden opisujący wyniki badania RCT, niespełniającego kryteria włączenia do AKL z uwagi na komparator, jednakże z uwagi na to, że jedno ramię w badaniu obejmuje monoterapię cetuksymabem zdecydowano się przedstawić jego wyniki poglądowo.

Badanie prospektywne Koyama 2023 dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego paklitaksem i cetuksymabem (podawanym co dwa tygodnie) u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni zarówno chemioterapią opartą na platynie, jak i inhibitorem punktu kontrolnego PD-1. Po okresie obserwacji wynoszącym 16,6 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI 4,3–6,6) natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 13,3 miesiąca (95% CI 10,7–15,8). Odsetek pacjentów przeżywających po 12. mies. wyniósł 54,6%, natomiast odsetek pacjentów, który pozostawał bez progresji choroby po 12 mies. wyniósł 24,2%. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wynosił 68,7% natomiast wskaźnik kontroli choroby (DCR) 93,7%. Mediana czasu do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi wynosiły odpowiednio 1,7 miesiąca i 5,7 miesiąca (95% CI: 0,9–10,5 miesiąca). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia nasilenia odnotowanymi w badaniu były wysypka (65%), neuropatia nerwów obwodowych (45%), neutropenia (40%), zmęczenie (40%) i zaostrzenie (37%). U 23 z 35 pacjentów (65%) wystąpiły działania niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia, w tym neutropenia (34%), leukopenia (11%), zakrzepienie (8%), zapalenie błony śluzowej (8%) i zapalenie płuc (8%). U czterech pacjentów (11%) wystąpiło zapalenie płuc o dowolnym stopniu nasilenia (śródmiażdżowa choroba płuc), z którego wszyscy wyzdrowieli po przerwaniu leczenia w badaniu i leczeniu sterydami. Nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem. Na podstawie uzyskanych wyników, autorzy badania wskazują, że połączenie paklitakselu z cetuksymabem podawanym co 2 tygodnie było wysoce skuteczne w leczeniu R/M-HNSCC u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni zarówno chemioterapią opartą na platynie, jak i przeciwciałem PD-1. Autorzy zwracają uwagę, że to jest pierwsze badanie prospektywne wykazujące skuteczność chemioterapii ratunkowej zastosowanej po immunoterapii.

Celem badania Watanabe 2025 była ocena skuteczności leczenia ratunkowego, w tym paklitakselu w skojarzeniu z cetuksymabem po niepowodzeniu leczenia schematem opartym na platynie oraz niwolumabie. Okres obserwacji (mediana) wyniósł 627 dni. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone paklitaksel + cetuksymab (PTX + Cma) wyniosła 6,4 miesiąca, a OS — 15,4 miesiąca. W przypadku taksanów wartości te wynosiły odpowiednio 4,9 i 10,8 miesiąca, natomiast dla S-1 — 4,1 i 10,4 miesiąca.

Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) w grupie PTX + Cma wyniósł 54,9%, a odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR) — 81,7%. Leczenie PTX + Cma było również związane z dłuższym PFS (HR=0,58 (95% CI: 0,402–0,828; p = 0,003) i OS (HR=0,50 (95% CI: 0,332–0,757; p = 0,001) w porównaniu z monoterapią taksanami. Nie raportowano wyników dot. bezpieczeństwa grupy pacjentów stosujących cetuksymab+paklitaksel.

Badanie Yasumatsu 2022 dotyczyło oceny skuteczności niwolumabu i późniejszej chemioterapii, w tym skojarzenia paklitaksel ± cetuksymab, u pacjentów w trakcie lub po terapii opartej na platynie, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Okres obserwacji wyniósł 2 lata od pierwszej dawki niwolumabu, analizy w podgrupach przeprowadzono od momentu podania chemioterapii. U pacjentów, którzy otrzymali paklitaksel ± cetuksymab jako następczą chemioterapię, mediana OS wynosiła 6,9 mies. (95% CI: 5,9–11,9), a szacowany 24-mies. wskaźnik OS wynosił 30,2%; mediana PFS wynosiła 3,5 mies. (95% CI: 2,3–5,5), a szacowany 24-mies. wskaźnik PFS wynosił 22,9%. Nie raportowano oddzielnie wyników dot. bezpieczeństwa grupy pacjentów stosujących cetuksymab+paklitaksel.

Celem badania Matsuo 2020 była retrospektywna ocena ryzyka wystąpienia polekowej śródmiażdżowej choroby płuc (DI-IP) związanej z terapią cetuksymabem i/lub niwolumabem w populacji pacjentów z nawracającym i/lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, u których wystąpiła progresja po monoterapii niwolumabem lub chemioterapii zawierającej cetuksymab i którzy następnie otrzymali chemioterapię zawierającą cetuksymab i/lub monoterapię niwolumabem. Mediana okresu obserwacji wynosiła od 7 do 18 miesięcy, w zależności od podgrupy badania. Częstość występowania DI-IP u badanych pacjentów wyniosła 7,2%. U wszystkich pacjentów leczonych chemioterapią zawierającą cetuksymab po monoterapii niwolumabem stwierdzono supresję guza, a u dwóch uzyskano całkowitą odpowiedź. Podawanie niwolumabu w monoterapii lub chemioterapii zawierającej cetuksymab zostało przerwane po stwierdzeniu DI-P, a wszyscy pacjenci wyzdrowieli z DI-IP po terapii sterydowej. Jednak czterech pacjentów zmarło następnie z powodu raka w ciągu sześciu miesięcy. Autorzy publikacji wskazują, że według niektórych raportów częstość występowania IP wśród populacji japońskiej jest szczególnie wysoka w porównaniu z krajami zachodnimi.

Celem badania Tanaka 2023 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia opartego na cetuksymabie + paklitaksel po wcześniejszym stosowaniu immunoterapii w nawrotowym lub przerzutowym raku

płaskonabłonkowym głowy i szyi. Mediana okresu obserwacji wyniosła 13,4 mies. OS u pacjentów stosujących schemat cetuksymab+paklitaksel wynosiła 18,6 mies. [95%CI 12,5-24,7], natomiast mediana PFS wyniosła 5,7 mies. [95%CI 2,1-9,4]. W zakresie odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów stosujących schemat cetuksymab+paklitaksel całkowitą remisję (CR) odnotowano u 2 pacjentów (5%), częściową remisję (PR) u 23 pacjentów (57,5%). Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wynosił w tej grupie 62,5% natomiast wskaźnik kontroli choroby (DCR) 72,7%. U 24 pacjentów (40,7%) obserwowano działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego, przy czym najczęściej obserwowano wystąpienie leukopenii (11,7%), neutropenii (6,9%), zapalenia błon śluzowych (6,8%) i zapalenia płuc (6,8%). Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z leczeniem.

Badanie Wakasaki 2022 dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paklitakselu ± cetuksymabu jako terapii ratunkowej po niepowodzeniu leczenia inhibitorami punktów kontrolnych i analizowano dane z lat 1.04.2017 r. – 31.07.2020 r. Nie stwierdzono IS różnicy w odsetku odpowiedzi obiektywnej (ORR) pomiędzy grupą stosującą skojarzenie paklitaksel+cetuksymab (PC), a grupą stosującą sam paklitaksel (PTX) (53,3% vs 42,9%, $p=0,606$). Odsetek kontroli choroby (DCR) był natomiast IS wyższy w grupie PC w porównaniu do grupy leczonej PTX (91,1% vs 57,1%, $p=0,0143$). Mediana przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla całej kohorty wynosiła odpowiednio 11,9 oraz 7,4 miesiąca. OS i PFS były IS dłuższe w grupie pacjentów leczonych schematem PC w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie paklitaksel. OS w grupie PC wyniosło 13,5 miesiąca, natomiast w grupie PTX - 4,7 miesiąca ($p=0,0082$), z kolei PFS wyniosło odpowiednio 8,1 miesiąca i 2 miesiące ($p=0,0240$). Częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc indukowanego leczeniem (DI-IP) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (R/M HNSCC), którzy otrzymali chemioterapię ratunkową (SCT) wyniosła 21,2%. Wpływ wcześniejszego leczenia cetuksymabem: DI-IP występował częściej u pacjentów, którzy otrzymywali cetuksymab w ramach SCT. Autorzy badania wskazują, że po zastosowaniu skojarzenia paklitakselu i cetuksymabu u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (R/M HNSCC), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) można uzyskać zadowalające efekty terapeutyczne.

Celem badania retrospektywnego Issa 2021 była analiza wyników leczenia pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (R/M HNSCC). Mediana obserwacji wyniosła 9 miesięcy. Nie zaobserwowano IS różnicy dla całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) w grupie chorych leczonych schematem chemioterapia + cetuksymab, a grupą bez cetuksymabu (32% vs 22%, $p=0,4$). Jednakże mediana PFS była IS dłuższa w grupie otrzymującej cetuksymab i wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 4,3–10,1) w porównaniu do 3,2 miesiąca (95% CI: 2–5) w grupie chorych leczonych bez cetuksymabu ($HR = 0,52$; $p = 0,042$). Mediana całkowitego przeżycia (OS) była wyższa w grupie leczonych chemioterapią + cetuksymab (10 miesięcy, 95% CI: 8,5–NR) niż w grupie bez cetuksymabu (8,7 miesiąca, 95% CI: 5,7–13,8) ($HR = 0,84$; $p = 0,8$).

Celem badania Fayette 2023 była ocena aktywności przeciwnowotworowej leczenia skojarzonego przeciwciałem rekombinowanym NKG2A monalizumabem (M) z cetuksymabem (CTX) u pacjentów z R/M HNSCC po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia (pacjenci stosujący chemioterapię oraz immunoterapię) w ramach badania INTERLINK-1. Badanie uwzględniało dwie populacje: uHPV – pacjenci z nowotworem niezwiązanym z HPV (czyli wszystkie nie-orofaryngealne raki + HPV-ujemne orofaryngealne), oraz FAS (full analysis set) – cała populacja, obejmująca również HPV-dodatnich pacjentów. Mediana okresu obserwacji wyniosła 7,16 miesięcy dla grupy M + CTX oraz 8,38 miesięcy dla grupy P + CTX.

W populacji pacjentów FAS oraz uHPV nie zaobserwowano IS różnic w zakresie całkowitego przeżycia (OS) ani przeżycia wolnego od progresji (PFS) między grupami P + CTX vs M + CTX.

W populacji FAS mediana OS wyniosła 8,9 miesiąca (95% CI: 6,0–15,1) w grupie P + CTX i 8,8 miesiąca (95% CI: 6,9–10,8) w grupie M + CTX ($HR = 1,03$; 95% CI: 0,70; 1,53; $p = 0,891$). Mediana PFS wyniosła 3,7 miesiąca (95% CI: 2,2–4,2) dla P + CTX i 3,5 miesiąca (95% CI: 2,3; 3,7) dla M + CTX ($HR = 1,11$; 95% CI: 0,82; 1,51).

W populacji uHPV, mediana OS wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 6,0; 14,5) vs 8,8 miesiąca (95% CI: 6,9; 10,4) w grupie pacjentów leczonych schematem P + CTX vs M + CTX ($HR=1,00$, 95% CI: 0,66; 1,54; $p=0,989$). Mediana PFS wyniosła natomiast odpowiednio 3,8 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,9) vs 3,6 miesiąca (95% CI: 3,1; 3,6) ($HR=1,11$, 95% CI: 0,79–1,57).

Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) był liczbowo wyższy w grupie P + CTX w porównaniu do M + CTX w populacji FAS (23,9 % vs 15,2%, $OR = 0,56$; 95% CI: 0,27; 1,15; $p=0,115$) oraz w populacji uHPV (19,1% vs 13,1%, $OR=0,60$, 95% CI: 0,30; 1,23, $p=0,162$), natomiast czas trwania odpowiedzi (DoR) był zbliżony w obu ramionach badania w populacji FAS (1,1% vs 1,1%) oraz uHPV (1,4% vs 1,4%).

Najważniejsze ograniczenia odnalezionych dowodów:

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badania z niższego poziomu dowodów tj.: 1 badanie prospektywne, 5 badań retrospektywnych i 2 abstrakty konferencyjne.
- Większość włączonych badań (7 z 8) przeprowadzona była w populacji azjatyckiej (Japonia).
- Do badania Koyama 20 wykluczono pacjentów z ograniczoną pierwotną lokalizacją guza tj.: tarczycy, śliniankach, skórze lub oku. Tym samym populacja badania nie obejmuje wszystkich analizowanych wskazań. W pozostałych badaniach włączonych do przeglądu umiejscowienie guza nie było sprecyzowane (włączano pacjentów z ogólnym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego głowy lub szyi).
- W badaniu Koyama 2023 17% pacjentów stanowili chorzy, którzy byli poprzednio leczeni cetuksymabem w monoterapii.
- W badaniu Yasumatsu 2022 52 pacjentów (54,7%) otrzymało paklitaksel ± cetuksymab, wyniki skuteczności przedstawiono dla podgrup, natomiast wyniki dot. bezpieczeństwa dla całej populacji z badania. W badaniu nie było grupy kontrolnej. Dane z badania Yasumatsu 2022 oparte są na ocenach poszczególnych lekarzy podczas ich rutynowej praktyki klinicznej, które mogą zawierać błędy pomiarowe, preferencyjnie autorzy uwzględnili duże ośrodki badawcze (błąd selekcji). Celem badania była głównie ocena skuteczności niwolumabu, skuteczność późniejszej chemioterapii badano w podgrupach.
- W badaniu Watanabe 2025 u pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w pierwszej linii, po niepowodzeniu leczenia paklitaksel + cetuksymab dostępna była dodatkowa opcja terapeutyczna z użyciem fluoropirymidyny, co mogło wpłynąć na lepsze wyniki leczenia w tym ramieniu. Ponadto pacjenci, którzy otrzymali niwolumab jako leczenie pierwszej linii (nawroty w ciągu 6 miesięcy po leczeniu radykalnym lub uzupełniającym chemioradioterapią), częściej byli leczeni schematem PTX + Cmab jako terapią drugiego rzutu. Z kolei pacjenci, którym podano niwolumab w późniejszych liniach leczenia, częściej otrzymywali leczenie drugiego rzutu bez udziału cetuksymabu, ponieważ większość z nich była wcześniej leczona schematami zawierającymi cetuksymab. Dane dotyczące grupy BSC mogą być obciążone błędem selekcji, ponieważ większość pacjentów leczonych wyłącznie opieką paliatywną była prawdopodobnie w bardzo złym stanie ogólnym, bez kwalifikacji do dalszej terapii aktywnej.
- W badaniu Matsuo 2020 w niektórych przypadkach terapię zmieniono na inny schemat w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia stosowania, ponadto nie podano oddzielnie wyników dla pacjentów leczonych cetuksymabem+paklitaksel, ale wspólnie razem z pacjentami leczonymi schematem cisplatyna/5-fluorouracyl/cetuksymab. Autorzy publikacji wskazują, że według niektórych raportów częstość występowania IP wśród populacji japońskiej jest szczególnie wysoka w porównaniu z krajami zachodnimi.
- W badaniach Tanaka 2023 i Wakasaki 2022 brała udział niewielka liczba pacjentów (ok. 53 osób w każdym z badań).
- Fayette 2023 to badanie RCT niespełniające kryteriów włączenia ze względu na niewłaściwy komparator (monoterapię cetuksymabem we wnioskowanej populacji porównano z monalizumabem podawanym w skojarzeniu z cetuksymabem).

Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych odnoszących się do leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi: zalecenia European Head and Neck Society (EHNS) / European Society for Medical Oncology (ESMO) / European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) z 2020 r. (EHNS-ESMO-ESTRO 2020), zalecenia European Society for Medical Oncology (ESMO) / the European Reference Network for Rare Adult solid cancers (EURACAN) z 2020 r. (ESMO-EURACAN 2020/2022); wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2025) oraz wytyczne hiszpańskiej organizacji SEOM z 2020 r.

W wytycznych NCCN 2025 cetuksymab w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią: (docetakselem lub paklitakselem) wymieniany jest jako opcja leczenia I. i kolejnych linii przydatna w pewnych okolicznościach w nowotworach innych niż jamy nosowo-gardłowej oraz jako opcja leczenia w przypadku wybranych nowotworów sitowia/zatoki szczękowej w skojarzeniu z docetakselem. NCCN jako jedną z rekomendowanych opcji leczenia w I. i kolejnych liniach leczenia nowotworów innych niż jamy nosowo-gardłowej wymienia też cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z paklitakselem i cetuksymabem. W przypadku nowotworów jamy nosowo-gardłowej rekomendowaną opcją leczenia II. linii jest toripalimab-tpzi, natomiast cetuksymab jest opcją leczenia w I. linii, ale w skojarzeniu z karboplatiną. Monoterapia cetuksymabem lub skojarzenie cetuksymabu z paklitakselem lub docetakselem nie jest wymieniane przez wytyczne NCCN w tym wskazaniu.

Zalecenia EHNS-ESMO-ESTRO 2020 oraz ESMO-EURACAN 2022/2020 wskazują, że po progresji po chemioterapii opartej na platynie i inhibitorach anty-PD-1 nie istnieje żaden standard opieki II. linii. Wytyczne ESMO-EURACAN 2022/2020 wymieniają cetuksymab jako jedną z opcji leczenia pacjentów stosowaną w II. linii jako monoterapia lub w wybranych schematach. Wytyczne EHNS-ESMO-ESTRO 2020 wskazują również na możliwość zastosowania karboplatyny w połączeniu z 5-FU lub cetuksymabem u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną. Jako opcje leczenia wskazuje się też m.in. cetuksymab i/lub BSC w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii i braku zgody na terapię opartą na platynie.

Hiszpańskie wytyczne SEOM 2020 także wskazują na zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z paklitakselem w drugiej linii leczenia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi po zastosowaniu pembrolizumabu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania cetuksymabu w ocenianym wskazaniu.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono dwa schematy dawkowania cetuksymabu: wariant A – podanie dawki podtrzymującej co tydzień, przy założonej średniej liczbie 10 cykli, oraz wariant B – podanie co dwa tygodnie, przy średniej liczbie 5 cykli.

Oszacowania przeprowadzono w oparciu o liczebność populacji wskazaną przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Maciej Krzakowskiego uwzględniając 120 pacjentów leczonych cetuksymabem w ocenianym wskazaniu (wariant podstawowy) oraz opinię eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję – dr n. med. Emilię Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, zakładając liczbę pacjentów leczonych cetuksymabem ok. 42 osoby (wariant minimalny).

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, roczny koszt leczenia cetuksymabem jednego pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. █████ zł (wariant A) oraz █████ zł (wariant B).

Przy uwzględnieniu liczebności w wariantcie podstawowym (120 pacjentów), koszt rocznej terapii cetuksymabem w ocenianym wskazaniu wyniesie ok. █████ zł (wariant A) i █████ zł (wariant B), natomiast w wariantcie minimalnym (42 osoby) wyniesie on odpowiednio █████ zł i █████ zł.

Ograniczenia oszacowań:

- niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej opartej jedynie na opiniach eksperckich, które nie są spójne;
- brak uwzględnienia kosztów paklitakselu/ docetakselu – założono, że ich stosowanie pozostaje elementem standardowej praktyki klinicznej i nie jest zależne od dostępności refundacyjnej cetuksymabu jako II linii leczenia; należy jednak zauważyć, że dr Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii wskazała, że *preferowaną formą terapii na tym etapie choroby (są to chorzy z zaawansowaną chorobą i po przebytych terapiach) gdzie należy się liczyć z gorszą wydolnością wskazana jest deeskalacja leczenia, a więc monoterapia w tym wypadku cetuximabem.*
- w oszacowaniach przyjęto czas stosowania leku na podstawie danych PL B.52 (cetuksymab w ramach chemioterapii refundowany jest dopiero od 1 października 2024 r.), które odnoszą się do pierwszej linii leczenia cetuksymabem (chorzy w lepszym stanie zdrowia), niemniej jednak dodatkowo uwzględniono opinię prof. Macieja Krzakowskiego wskazującą, że *czas stosowania cetuksymabu byłby krótszy o około 20% w porównaniu do długości stosowania wymienionego leku podczas leczenia pierwszej linii, co zmniejsza ryzyko przeszacowania rzeczywistych kosztów terapii w populacji docelowej.*
- w analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które mogą wpływać na czas stosowania terapii oraz koszty dodatkowe związane m.in. z leczeniem powikłań.

Opinia ekspertów klinicznych

Otrzymano 1 opinię ekspercką od dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, że *preferowaną formą terapii na tym etapie choroby (są to chorzy z zaawansowaną chorobą i po przebytych terapiach) gdzie należy się liczyć z gorszą wydolnością wskazana jest deeskalacja leczenia, a więc monoterapia w tym wypadku cetuximabem*, a subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii to chorzy w lepszym stanie wydolności tj. ECOG = 0, 1.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Wakasaki 2022	Wakasaki, Takahiro, et al. "Effectiveness and safety of weekly paclitaxel and cetuximab as a salvage chemotherapy following immune checkpoint inhibitors for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter clinical study." <i>PLoS One</i> 17.7 (2022): e0271907. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271907
Saleh 2022	Saleh, Khalil, et al. "Taxanes plus cetuximab with or without platinum chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck." (2022): 6036-6036. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6036
Koyama 2023	Koyama, T., et al. "A phase II trial of paclitaxel plus biweekly cetuximab for patients with recurrent or metastatic head and neck cancer previously treated with both platinum-based chemotherapy and anti-PD-1 antibody." <i>ESMO open</i> 9.6 (2024): 103476. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103476
Issa 2021	Issa, Majd, et al. "Use of cetuximab added to weekly chemotherapy to improve progression-free survival in patients with recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma after progression on immune checkpoint inhibitors." (2021): 6038-6038. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6038
Watanabe 2025	Watanabe, Takane, et al. "Clinical outcomes of recurrent or metastatic head and neck cancer after failure of platinum and nivolumab: a multicenter retrospective study." <i>The Oncologist</i> 30.3 (2025): oyaf018. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf018
Tanaka 2023	Tanaka, Hideki, et al. "Subsequent chemotherapy with paclitaxel plus cetuximab-based chemotherapy following immune checkpoint inhibitor in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck." <i>Frontiers in Oncology</i> 13 (2023): 1221352. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1221352
Matsuo 2020	Matsuo, Mioko, et al. "Drug-induced interstitial lung disease in recurrent and/or metastatic head and neck cancer patients treated with cetuximab and/or nivolumab." <i>Oral oncology</i> 113 (2021): 105129. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105129
Yasumatsu 2022	Yasumatsu, Ryuji, et al. "Outcomes of long-term nivolumab and subsequent chemotherapy in Japanese patients with head and neck cancer: 2-year follow-up from a multicenter real-world study." <i>International Journal of Clinical Oncology</i> (2022): 1-10. https://doi.org/10.1007/s10147-021-02047-y
Fayette 2023	Fayette, J., et al. "8540 INTERLINK-1: Phase III study of cetuximab (CTX)±monalizumab (M) in participants (pts) with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) with disease progression on/after platinum chemotherapy (CT) and previously treated with an immune checkpoint inhibitor (ICI)." <i>Annals of Oncology</i> 34 (2023): S554-S555. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2000

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

EHNS-ESMO-ESTRO 2020	Machiels, J-P., et al. "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> 31.11 (2020): 1462-1475. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011
ESMO EURACAN 2020	Bossi, Paolo, et al. "Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of oncology</i> 32.4 (2021): 452-465. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007
NCCN 2025	Colevas, A. Dimitrios, et al. "NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2025: Featured Updates to the NCCN Guidelines." <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 23.2 (2025): 2-11. https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0007
SEOM 2020	Mesia, R., et al. "SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020)." <i>Clinical and Translational Oncology</i> 23 (2021): 913-921. https://doi.org/10.1007/s12094-020-02533-1

Pozostałe publikacje

ChPL Erbitux	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf data dostępu: 12.05.2025 r.
OT.422.0.39.2024	Raport AOMIT nr: OT.422.0.39.2024 do Zlecena nr 151/2024 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. Data ukończenia: 22 sierpnia 2024. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/151/RPT/OT.422.0.39.2024%20zmiana%20kategorii%20cetuksymab%20BIP_REOPTR.pdf

11. Załączniki

11.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 23. Wykaz refundowanych technologii medycznych, zawierających substancję czynną cetuksymab, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., wykaz C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05901720140555	1057.0, Cetuximab	3545,00	3828,60	4058,32	4058,30
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05055565780886	1057.0, Cetuximab	709,00	765,72	811,66	811,66

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck [MeSH]	14,215
#2	head squamous cell carcinoma [Title/Abstract]	3
#3	neck squamous cell carcinoma [Title/Abstract]	15,882
#4	HNSCC[Title/Abstract]	13,644
#5	SCCHN [Title/Abstract]	1,786
#6	head cancer [Title/Abstract]	907
#7	neck cancer [Title/Abstract]	36,636
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	56,858
#9	recurrent[Title/Abstract]	373,161
#10	metastatic[Title/Abstract]	309,191
#11	refractory[Title/Abstract]	175,635
#12	treatment failure [Title/Abstract]	31,455
#13	post-immunotherapy [Title/Abstract]	128
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	850,604
#15	pembrolizumab[Title/Abstract]	11,214
#16	nivolumab[Title/Abstract]	11,249
#17	Keytruda[Title/Abstract]	188
#18	Opdivo[Title/Abstract]	125
#19	immune checkpoint inhibitor [Title/Abstract]	12,216
#20	checkpoint inhibitor [Title/Abstract]	14,978
#21	immunotherapy [Title/Abstract]	162,568
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	179,365
#23	cetuximab[MeSH Terms]	5,686
#24	cetuximab[Title/Abstract]	8,457
#25	Erbitux[Title/Abstract]	374

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#26	#29 OR #30 OR #31	9,487
#27	#8 AND #14 AND #22 AND #32	205
#28	#8 AND #14 AND #22 AND #32 AND AND (english[Filter])	201
#29	#8 AND #14 AND #22 AND #32 AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]))	145

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	head squamous cell carcinoma.ab,ti.	6
#2	neck squamous cell carcinoma.ab,ti.	20,697
#3	HNSCC.ab,ti.	19,74
#4	SCCHN.ab,ti.	2,932
#5	head cancer.ab,ti.	1,38
#6	neck cancer.ab,ti.	43,831
#7	treatment failure.ab,ti.	47,169
#8	post-immunotherapy.ab,ti.	274
#9	recurrent.ab,ti.	493,571
#10	metastatic.ab,ti.	452,635
#11	refractory.ab,ti.	271,708
#12	pembrolizumab.ab,ti.	24,105
#13	nivolumab.ab,ti.	23,812
#14	Keytruda.ab,ti.	372
#15	Opdivo.ab,ti.	181
#16	immune checkpoint inhibitor.ab,ti.	14,589
#17	checkpoint inhibitor.ab,ti.	19,722
#18	immunotherapy.ab,ti.	200,944
#19	exp cetuximab/	36,578
#20	cetuximab.ab,ti.	16,172
#21	Erbitux.ab,ti.	561
#22	19 or 20 or 21	37,627
#23	exp squamous cell carcinoma/	217,885
#24	exp "head and neck cancer"/	317,986
#25	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 23 or 24	463,843
#26	7 or 8 or 9 or 10 or 11	1,197,071
#27	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	238,041
#28	22 and 25 and 26 and 27	797
#29	limit 28 to (human and english language)	774
#30	limit 29 to "remove medline records"	429

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck] explode all trees	716
#2	(head squamous cell carcinoma): ti,ab,kw	3,951
#3	(neck squamous cell carcinoma):ti,ab,kw	4,131

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(HNSCC):ti,ab,kw	1,068
#5	(SCCHN):ti,ab,kw	652
#6	(head cancer):ti,ab,kw	9,338
#7	(neck cancer):ti,ab,kw	9,179
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11,959
#9	(treatment failure):ti,ab,kw	80,101
#10	(post-immunotherapy):ti,ab,kw	21
#11	(recurrent):ti,ab,kw	43,375
#12	(metastatic):ti,ab,kw	37,137
#13	(refractory):ti,ab,kw	24,235
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	168,721
#15	(pembrolizumab):ti,ab,kw	3,892
#16	(nivolumab):ti,ab,kw	3,472
#17	(Keytruda):ti,ab,kw	263
#18	(Opdivo):ti,ab,kw	175
#19	(immune checkpoint inhibitor):ti,ab,kw	1,301
#20	(checkpoint inhibitor):ti,ab,kw	1,656
#21	(immunotherapy):ti,ab,kw	14,509
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	20,498
#23	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	909
#24	(cetuximab):ti,ab,kw	2,755
#25	(Erbix):ti,ab,kw	228
#26	#23 OR #24 OR #25	2,767
#27	#8 AND #14 AND #22 AND #26	161