



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Vectibix (panitizumab)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie zaawansowanego raka jelita
grubego (ICD-10 C18-C20)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.30.2017

Data ukończenia: 6 październik 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEV	Bewacyzumab
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CET	Cetuksymab
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
COSMIC	Catalogue of Somatic Mutations In Cancer
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IKAR	Interaktywne Kompendium Analiz Refundacyjnych
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
mCRC	Metastatic colorectal cancer
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)

OCO	Opolskie Centrum Onkologii
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	Overall survival
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	Progression-free survival
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
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. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	29
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	30
4.3.	Komentarz Agencji	33
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analizy wrażliwości	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	77
14.	Źródła.....	78
15.	Załączniki.....	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2017.08.22
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.809.2017.7.DJ
PLR.4600.808.2017.7.DJ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531
 - Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555
 - Wnioskowane wskazanie:
Lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531 – ██████████
 - Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555 – ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Podmiot odpowiedzialny: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandia

Wnioskodawca:

Amgen sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50,
Tulipan House,
02-672 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.08.2017, znak PLR.4600.809.2017.7.DJ, PLR.4600.808.2017.7.DJ (data wpływu do AOTMiT 22.08.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531;
- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555,

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji w genach ras (KRAS i NRAS) oraz w genie BRAF; ██████████
██████████ Kraków, 2017;
- Analiza kliniczna: Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji w genach ras (KRAS i NRAS) oraz w genie BRAF; ██████████
██████████ Kraków, 2017;
- Analiza ekonomiczna: Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF; ██████████
██████████ Kraków, 2017;
- Analiza wpływu na budżet: Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF; ██████████
██████████ Kraków, 2017;
- Analiza racjonalizacyjna Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF; ██████████
██████████ Kraków, 2017;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531 • Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555
Kod ATC	L01XC08
Substancja czynna	Panitumumab
Wnioskowane wskazanie	Lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” W I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Przed infuzją Vectibix należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak, aby ostateczne stężenie leku nie było większe niż 10 mg/ml
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z ludzkim EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1, obejmującej EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek prawidłowej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i ulega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych.</p> <p>Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywołwaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego.</p> <p>Geny KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) i NRAS (ang. Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue) są silnie powiązаныmi elementami rodziny onkogenów RAS. Geny KRAS i NRAS kodują małe białka wiążące GTP zaangażowane w transdukcję sygnału. Szereg bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywuje KRAS i NRAS, które w następstwie pobudzają inne białka wewnątrzkomórkowe, co przyczynia się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy.</p> <p>Aktywujące mutacje genów RAS występują często w różnych ludzkich nowotworach i przyczyniają się zarówno do onkogenezy, jak i w progresji raka.</p>

Źródło: ChPL Vectibix

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: warunkowe dopuszczenie do obrotu 03.12.2007; właściwe dopuszczenie do obrotu: 15.01.2015 FDA: data dopuszczenia do obrotu 27.09.2006
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Vectibix jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki):</p> <ul style="list-style-type: none"> – w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI. – w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu). – w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.
Status leku sierocego	Brak

<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wsze kich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p> <p>Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty mogą być złożone w tym samym czasie.</p> <p>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien zagwarantować, że wszyscy lekarze, którzy mogą przepisać produkt leczniczy Vectibix otrzymają materiały edukacyjne informujące o istotności potwierdzenia statusu genów RAS (KRAS i NRAS) przed rozpoczęciem leczenia panitumumabem. Zasadnicze elementy materiałów edukacyjnych powinny obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótkie wprowadzenie odnośnie wskazań do stosowania produktu leczniczego Vectibix i celu materiału edukacyjnego • krótkie wprowadzenie na temat genów RAS i ich roli w mechanizmie działania panitumumabu • informacje na temat szkodliwego wpływu panitumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX u pacjentów z nowotworami z mutacją genów RAS oraz braku wpływu, jeśli jest stosowany u tych pacjentów w monoterapii i w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI • zalecenie, że produkt leczniczy Vectibix: <ul style="list-style-type: none"> o należy stosować wyłącznie u pacjentów z guzami ze statusem genów RAS bez mutacji (typ dziki) o nie powinien być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów z guzami z mutacją genów RAS oraz u pacjentów, u których status genów RAS nie został potwierdzony o jest przeciwwskazany w skojarzeniu ze schematem FOLFOX u pacjentów z guzami z mutacją genów RAS oraz u pacjentów, u których status genów RAS jest nieznan • informacje, jak powinien zostać właściwie przeprowadzony test sprawdzający status mutacji genów RAS <p>Podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić formę i treść powyższych materiałów edukacyjnych z odpowiednimi władzami rejestracyjnymi w każdym państwie członkowskim.</p>
--	---

Źródło: ChPL Vectibix

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Poniżej przedstawiono wcześniejsze stanowisko Agencji związane z oceną wnioskowanej technologii.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fio ka a 20 ml, kod EAN 5909990646555, we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” (zgodnie z treścią załączonego programu lekowego wniosek dotyczy I linii terapii), w ramach istniejącej grupy limitowej (1096.0 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dane epidemiologiczne wskazują, że rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów, zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, i jednocześnie obserwuje się wzrost zapadalności na ten typ nowotworu. Dowody naukowe wskazują na skuteczność panitumumabu (wydłużenie OS, PFS, wyższe PR) w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS, a jego stosowanie w pierwszej linii leczenia zalecają rekomendacje międzynarodowe (ESMO, NCCN) i krajowe (PTOK). Zdaniem ekspertów klinicznych, skuteczność leku jest potwierdzona, a względnie korzystny profil bezpieczeństwa uzasadnia rozważenie możliwości stosowania leku w trybie ambulatoryjnym, co obniży koszty związane z jego podawaniem. Koszt leku jest bardzo wysoki</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fio ka a 5 ml, kod EAN 5909990646531; Vect bix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiołka a 20 ml, kod EAN 5909990646555 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia schematem panitumumab+FOLFOX-4 jest skuteczna w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS (brak mutacji genów KRAS i NRAS w eksonach 2, 3 i 4).</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Vectibix w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.</p> <p>W opinii eksperta wymóg potwierdzenia obecności białka EGFR w co najmniej 1 % komórek nowotworowych w programie lekowym nie znajduje naukowego uzasadnienia.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem objęcia finansowaniem panitumumabu we wnioskowanym wskazaniu powinno być obniżenie kosztów terapii do obecnie obowiązującego progu efektywności kosztowej.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości sugeruje dostosowanie zaproponowanych przez wnioskodawcę instrumentów podziału ryzyka w celu obniżenia kosztów leczenia panitumumabem w I linii zaawansowanego raka jelita grubego.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioł. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531 – [redacted] • Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioł. po 20 ml, kod EAN:5909990646555 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1096.0, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</p>	<p>Lek stosowany w ramach programu lekowego – „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>I. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryteria kwalifikowania <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie <i>BRAF V66E</i>; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 8) wiek powyżej 18. roku życia; 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, • bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, • stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), • aktywność transaminaz (alaninowej asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; 11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX; 12) niestosowanie wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną; 13) wykluczenie ciąży; 14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego); 15) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne: <ul style="list-style-type: none"> • włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc, • nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednofarmakowa bez panitumumabu).</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem, opisanym w załączonym projekcie programu lekowego. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS. Zdaniem Agencji zaproponowany RSS jest niewystarczający, a jego implementacja ma marginalny wpływ na wyniki analiz farmakoekonomicznych.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10:

C18 - rak okrężnicy;

C19 - rak zagięcia esiczo-odbytniczego;

C20 - rak odbytnicy;

C21 - rak odbytu i kanału odbytu (nie dotyczy analizowanego wniosku).

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Klinicznie bywa dzielony na raka okrężnicy i odbytnicy. Rak kanału i brzegu odbytu jest osobną jednostką kliniczną.

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a gruczolowym odbytnicy.

(Źródła: KRN - <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-grubego/#v> ; Onkologia kliniczna)

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania raka jelita grubego może zostać oceniony według 3 systemów:

- klasyfikacji Duke'a (najstarszej i najmniej precyzyjnej);
- zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*);
- klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)* opartej na systemie *Tumor-Node-Metastasis (TNM)*.

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację TNM oraz odpowiednie stopnie zaawansowania.

Tabela 6. Stopniowanie raków odbytnicy i okrężnicy

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM	Opis
0	Tis, N0, M0	Rak ograniczony do błony śluzowej
I	T1-T2, N0, M0	Guz nieprzekraczający błony mięśniowej
II	T1-T4, N0, M0	Guz przekracza ścianę jelita
III	T1-T4, N1-N2, M0	Przerzuty w węzłach chłonnych
IV	T1-T4, N0-N2, M1	Przerzuty odległe

[Źródło: Szczeklik 2016]

Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 tys. przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 tys. przypadków, 9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie, powodującą rocznie około 600 tys. zgonów (8%). Umieralność jest niższa u kobiet niż u mężczyzn.

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2011 roku standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn. Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

[Źródło: Szczeklik 2016, Zyśk 2011]

Diagnostyka

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA

(u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi podstawę diagnostyki raka jelita grubego - umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne).

[Źródło: PTOK 2015]

Leczenie - ogólne zasady

Zasadniczą rolę w terapii raka okrężnicy odgrywa leczenie chirurgiczne — uznaje się je również za metodę radykalną u wybranych chorych z obecnością przerzutów odległych. Uzupełniająca CTH (chemioterapia) zwiększa odsetek wyleczeń u chorych charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu, a CTH w postępowaniu paliatywnym istotnie wydłuża czas życia chorych. W przeciwieństwie do raka odbytnicy, rola RTH w leczeniu chorych na raka okrężnicy ma marginalne znaczenie.

[Źródło: PTOK 2015]

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Według danych pochodzących z badania EUROCARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy, u których ustalono rozpoznanie w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 39% (średnia w Europie — 55%).

[Źródło Szczeklik 2016 PTOK 2015]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 7. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: C18, C19 i C20

KOD ICD	2012	2013	2014	2015	2016
C18	47 028	47 810	49 515	51 251	52 049
C19	13 439	13 750	13 984	14 396	14 453
C20	39 774	40 446	41 058	41 866	42 216
Razem	100 241	102 006	104 557	107 513	108 718

Dane eksperta (Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie onkologii klinicznej)

Obecna liczba chorych w Polsce: ok. 30 tys. (chorobowość 5-letnia).

Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: ok. 10 tys. (mężczyźni), ok 8 tys. (kobiety).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

strony internetowe/bazy danych następujących organizacji zajmujących się tematyką ochrony zdrowia:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E),
- American Cancer Society (ACA),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 13.09.2017. Leczenie zaawansowanego, przerzutowego raka jelita grubego (IV stadium zaawansowania) w pierwszej linii zarówno według światowych (NCCN 2017, ACS 2016, ESMO 2016, AHS 2016, SEOM 2015, NICE 2011) jak i polskich (PTOK 2015) wytycznych powinno obejmować chemioterapię skojarzoną (schemat FOLFOX lub FOLFIRI), leczenie operacyjne w przypadku nowotworu w tym stadium jest rzadką praktyką. Wszystkie zagraniczne wytyczne w I linii leczenia mCRC u pacjentów, którzy nie posiadają mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS typ dziki) zalecają połączenie chemioterapii skojarzonej (schemat FOLFOX lub FOLFIRI) z preparatami ukierunkowanymi molekularnie (anty-EGFR lub bewacyzumab) przy czym w żadnej z odnalezionych rekomendacji nie wskazano wyższości któregośkolwiek leku biologicznego. Polskie wytyczne PTOK 2015 również wskazują terapię ukierunkowaną molekularnie – cetuksymab, bewacyzumab i panitumumab do stosowania w I linii w skojarzeniu z chemioterapią, taka terapia powinna być poprzedzona wykazaniem prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu), podobnie jak w rekomendacjach światowych nie wskazano wyższości któregośkolwiek preparatu ukierunkowanego molekularnie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2017 (USA)	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego/przerzutowego raka jelita grubego (pacjenci z rakiem okrężnicy lub odbytnicy)</u></p> <p>Aktualna terapia systemowa rozlanego raka jelita grubego obejmuje leczenie skojarzone lub monoterapię za pomocą: 5-FU/LV, kaptetebetajny, irinotekanu, oksaliplatyny, bewacyzumabu, cetuksymabu, panitumabu, ziv-afliberceptu, ramucirumabu, regorafenibu, triflurydyna/typiracylu, pemobrolizumabu i niwolumabu. Wybór terapii powinien opierać się na typie guza i wcześniejszej terapii.</p> <p>Panitumumab i cetuksymab mogą być stosowane wyłącznie u pacjentów bez mutacji RAS (KRAS i NRAS typu dziego).</p>
ACS 2016 (USA)	<p><u>Rak okrężnicy lub rak odbytnicy stadium IV, leczenie:</u></p> <p>Leczenie operacyjne w przypadku nowotworu w tym stadium są rzadką praktyką, istnieją jedynie niewielka ilość miejsc przerzutów, które można poddać resekcji (wątroba, płuca) co może przedłużyć życie pacjenta. Chemoterapia u pacjentów poddanych operacji jest stosowana zarówno przed jak i po operacji (w przypadku przerzutów do wątroby możliwa jest infuzja do tętnicy wieńcowej).</p> <p>W przypadku nie resekcyjnych przerzutów i guza chemioterapia może być podana w celu zmniejszeniu objętości zmian a następnie podjąć próbę usunięcia zmian. W przypadku przerzutów do wątroby inną możliwością jest zastosowanie ablacji lub embolizacji.</p> <p>Jednak większość pacjentów w stadium IV otrzymuje chemioterapię i/lub terapię ukierunkowaną molekularnie. Do stosowanych schematów leczenia należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX: leukoworyna, 5-FU i oksaliplatynę (Eloxatin) • FOLFIRI: leukoworyna, 5-FU i irynotekan (Camptosar) • CapeOX: kapecytabina (Xeloda) i oksaliplatyna • FOLFOXIRI: leukoworyna, 5-FU, oksaliplatynę i irynotekan • Jedna z powyższych schematów chemioterapii oraz leczenie ukierunkowanie molekularnie za pomocą: VEGF (bewacyzumab [Avastin], ziv-aflibercept [Zaltrap] lub ramucirumab [Cyramza]) lub lek, który EGFR (cetuksymab [Erbix] lub panitumumab [Vectibix]) • 5-FU i leukoworyna ± leczenie ukierunkowanie molekularnie • kapecytabina ± leczenie ukierunkowanie molekularnie • irinotekan ± leczenie ukierunkowanie molekularnie • monoterapia cetuksymabem /panitumumabem /regorafenibem/ regorafenib /Triflurydyna i tipiracil (Lonsurf) <p>Wybór schematu leczenia zależy od kilku czynników, w tym wcześniejszych zabiegów i ogólnego stanu zdrowia</p>
ESMO 2016* (Europa)	<p><u>I linia leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego</u></p> <p>Typowa terapia choroby przerzutowej opiera się na chemioterapii skojarzonej fluoropirymidyny z oksaliplatyną lub irynotekaniem (FOLFOX lub FOLFIRI). Wykazano że preparaty anty-VEGF (bewacyzumab) oraz anty-EGFR (cetuksymab i panitumumab) poprawiają wyniki kliniczne u pacjentów z mCRC w kombinacji z wyżej wymienioną chemioterapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia [I,B].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Terapia ze zastosowaniem preparatów anti-VEGF (bewacyzumab)</u></p> <p>Bewacyzumab w badaniach klinicznych wykazuje poprawę parametrów PFS i/lub OS w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/leukovorin/irinotekan i w skojarzeniu z 5-FU/leukovorin lub kapecytabiną w leczeniu pierwszego rzutu [I, B]. W badaniu III fazy wykazano także że bewacyzumab w połączeniu z fluoropirymidyną i oksaliplatyną zwiększa PFS, ale nie RR lub OS przy zastosowaniu w I linii leczenia mCRC.</p> <p><u>Terapia ze zastosowaniem preparatów anti-EGFR (panitumumab, cytuksymab)</u></p> <p>Leczenie za pomocą cetuksymabu i panitumabu ograniczona jest do pacjentów z mCRC bez mutacji w genie RAS (typ dziki) występująca mutacja stanowi negatywny czynnik predykcyjny leczenie jest nieskuteczne, może być szkodliwe. Określenie mutacji RAS jest wstępnym warunkiem do zastosowania terapii anti-EGFR zgodnie z zaleceniami EMA.</p> <p>Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFIRI poprawia wyniki parametru RR oraz medianę OS i/lub PFS u pacjentów z mCRC z nowotworami RAS (typ dziki). Stosowanie zarówno cytuksymabu jak i panitumumabu zwiększa właściwości cytotoksyczne chemioterapii FOLFOX u pacjentów mCRC (RAS -typ dziki), dla porównania preparaty anti-EGFR dodane do schematów chemioterapii opartych na oksaliplatynie bez fluoropirymidyn nie przyniosło żadnych korzyści.</p> <p>Do tej pory nie ma jednoznacznego dowodu na wyższość jednego biologicznego preparatu nad innymi (bewacyzumab w porównaniu z terapią przeciwciał z EGFR) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC typu dzikiego RAS.</p> <p>REKOMENDACJE: Pierwsza linia leczenia systemowego z zastosowaniem preparatów ukierunkowanych molekularnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biologiczne (ukierunkowane molekularnie) preparaty są wskazane w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów chyba że są przeciwwskazane [I,A]; • Bewacyzumab należy stosować w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapią skojarzoną FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI; ○ chemioterapią FOLFOXIRI u wybranych pacjentów u których celem jest redukcja objętości guza i potencjalnie u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF [I,B]; ○ fluoropirymidyną w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia agresywnego [I,B], • Cytuksymab i panitumumab należy stosować w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapią skojarzoną FOLFOX/FOLFIRI [I,A]; ○ Leki na bazie kapecytetabiny i 5-FU nie powinny być skojarzone z preparatami anti-EGFR [I,A]
AHS 2016 (Kanada)	<p><u>Leczenie przerzutowego raka jelita grubego</u></p> <p>Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego w stadium IV choroby powinni być poddawani testom na aktywację mutacji RAS (KRAS i NRAS) w tkance nowotworowej. Występowanie mutacji RAS wyklucza leczenie preparatami anti-EGFR (panitumumab i cetuksymab) ze względu na przewidywany brak odpowiedzi na leczenie u tych pacjentów.</p> <p>AHS zaleca stosowanie preparatów anti-EGFR w I linii leczenia pacjentów z mCRC (RAS: KRAS i NRAS typ dziki).</p> <p>Pierwsza linia leczenia anti-EGFR obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuksymab + FOLFIRI; • Panitumumab + FOLFOX; • Panitumumab _ FOLFIRI (na podstawie ekstrapolacji danych w leczeniu drugiego rzutu) <p>Nie należy podawać inhibitorów EGFR z bewacyzumabem, ponieważ badania kliniczne nad tą kombinacją przyniosły pogorszenie wyników.</p>
PTOK 2015 (Polska)	<p><u>Klasyczna chemioterapia stosowana w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego</u></p> <p>Obecnie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Schemat CAPOX, mimo że w porównaniu z programem FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie nieco mniejszej liczby odpowiedzi bezpośrednich, charakteryzuje się podobną skutecznością zarówno w odniesieniu do czasu wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego. Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Chemioterapia według programu FOLFIRI lub FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie odpowiedzi bezpośrednich u 31–53% i mediany czasu wolnego od progresji wynoszącego 7–9 miesięcy.</p> <p><u>Terapie ukierunkowane molekularnie stosowane w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego</u></p> <p>Obecnie wykorzystywane leki ukierunkowane molekularnie u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego to przeciwciała monoklonalne bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR), a ostatnio także afl bercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafen b (inhibitor wielokinazowy).</p> <p>Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu).</p> <p><i>Bewacyzumab</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wartość bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, zwyżki ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI.</p> <p><i>Cetuksymab</i></p> <p>Dane dotyczące wartości cetuksymabu dodanego do CTH pierwszej linii są sprzeczne. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan genu KRAS, wskazują, że przeciwciała skojarzone z CTH FOLFIRI lub FOLFOX-4 wpływa na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu wolnego od progresji. W skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w badaniu III fazy wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego — mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących cetuksymab wynosiła 23,5 miesiąca w porównaniu z 20,0 miesiącami dla chorych leczonych tylko przy zastosowaniu schematu FOLFIRI (znamienna redukcja względnego ryzyka zgonu o 20%) — jednak chorzy w ramieniu kontrolnym po progresji byli leczeni suboptymalnie (terapię anti-EGFR w kolejnych liniach otrzymało tylko 31%). Ostatnio przedstawiono retrospektywną analizę dotyczącą chorych z prawidłowymi genami RAS — skuteczność leczenia skojarzonego była nieco większa (mediana czasu przeżycia 28,4 wobec 20,2 miesiąca; zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 31%).</p> <p><i>Panitumumab</i></p> <p>Panitumumab dołączony do CTH FOLFOX nieznacznie wydłuża czas wolny od progresji i granicznie zwiększa częstość odpowiedzi bezpośrednich oraz wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 26 wobec 20,2 miesiąca).</p>
<p>SEOM 2015** (Hiszpania)</p>	<p>Rekomendacje I linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC)</p> <p>Przeciwciała anti-EGFR nie powinny być stosowane bez uprzedniej oceny mutacji RAS. Rozszerzona analiza RAS przewyższa konwencjonalną analizę RAS (I,A)</p> <p>Dodanie terapii anti-EGFR do FOLFIRI i FOLFOX poprawia PFS i OS w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC (II, A)</p> <p>Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii jest korzystne w odniesieniu do monoterapii chemioterapią (I, B)</p> <p>Nie istnieją jednoznaczne dowody na wyższość anti-EGFR nad bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu mCRC</p> <p>Preparaty anti-EGFR nie powinny być łączone z bewacyzumabem (I, B)</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z RAS (typ dziki) mCRC powinno obejmować połączenie chemioterapii i przeciwciała monoklonalnego (anti-EGFR lub bewacyzumabu)</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zmutowanym RAS mCRC powinno obejmować kombinację chemioterapii podwójnej i bewacyzumabu (I, B)</p>
<p>NICE 2011 (W.Brytania)</p>	<p>Zgodnie w rekomendacją NICE 2011, w chemioterapii przerzutowego nowotworu jelita grubego w I linii leczenia zaleca się stosowanie oksaliplatinę i irynotekanu w skojarzeniu z fluoropirymidynami w jednym z poniższych schematów: FOLFOX, XELOX.</p> <p>Wybór schematu uzależniony jest od obecności przeciwwskazań, spodziewanych działań niepożądanych oraz preferencji pacjenta. Dodatkowo rekomenduje się: raltitrekset w grupie pacjentów z określonymi ograniczeniami względem stosowania innych form leczenia oraz kapecytabinę w monoterapii lub tegafur z uracylem (w skojarzeniu z kwasem foliowym). Spośród leków biologicznych w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego zalecane jest stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p>W terapii przerzutowego raka jelita grubego nie rekomenduje się stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z oksaliplatiną i kapecytabiną lub fluorouracylem i kwasem foliowym, jak również stosowania w I linii leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI lub 5-FU / leukoworyną.</p>

*Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...) opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane; **Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji analogiczne do ESMO

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymało 1 odpowiedź, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie okulistyki
<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>Chemioterapia (2-lekowy schemat z udziałem oksaliplatinę lub irynotekaniem i pochodnej fluoropirymidynowej).</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie okulistyki
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Chemioterapia (2-lekowy schemat z udziałem oksaliplatyną lub irynotekaniem i pochodnej fluoropirymidynowej).
Technologia najskuteczniejsza stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Chemioterapia (2-lekowy schemat z udziałem irynotekanu i pochodnej fluoropirymidynowej) w skojarzeniu z cetuksymabem.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Jedynym problemem dotyczącym I linii leczenia jest brak optymalnego postępowania u chorych z mutacją w genie BRAF (około 5-8% chorych) – optymalnym leczeniem powinna być chemioterapia (FOLFOXIRI) w skojarzeniu z bewacyzumabem.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Na podstawie aktualnego na dzień składania AWA Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87) można przyjąć, że oprócz składników chemioterapii (m. in. FOLFOX czy FOLFIRI) w ocenianym wskazaniu (w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego ICD-10 C18-C20”) refundowany jest również cetuksymab (produkt leczniczy Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml). Cena hurtowa za 1 fiolkę leku Erbitux 100ml wynosi 4 479,30 PLN, natomiast za fiolkę 20 ml 895,86 PLN. Cetuksymab nie był refundowany w ocenianym wskazaniu w czasie składania wniosku refundacyjnego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Schemat chemioterapii FOLFOX-4	<p>„(...) Spośród zidentyfikowanych możliwych schematów leczenia pacjentów z mCRC, na podstawie wstępnej analizy wytycznych oraz statusu rejestracyjnego i refundacyjnego) wyróżniono 3 schematy będące potencjalnymi komparatorami dla PMAB + FOLFOX, które poddano dalszym analizom:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna), - schemat FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl), - schemat XELOX (CAPOX – kapecytabina, oksaliplatyna). <p>Pozostałe schematy lub leki w monoterapii nie były dalej analizowane ze względu na słabsze rekomendacje (np. FOLFOXIRI, FU/LV), brak zaleceń lub zalecenia negatywne (np. XELIRI, IFL) bądź brak refundacji w Polsce (np. BEV, CET, tegafur, uracyl, raltitaksed oraz S1).</p> <p>Przeprowadzone przez NICE w 2011 porównanie pośrednie metodą MTC wykazało istotną statystycznie przewagę schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i XELOX (CAPOX) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, przy nieistotnej statystycznie tendencji na korzyść FOLFOX odnośnie do PFS.</p> <p>Spośród rozważanych trzech schematów chemioterapii, FOLFOX-4 jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl (313,47 PLN), natomiast koszty stosowania pozostałych schematów są wyższe i wynoszą 354,35 zł w przypadku FOLFIRI oraz 1604,99 zł w przypadku stosowania schematu CAPOX.</p> <p>W związku z powyższym należy uznać, że w warunkach polskich komparatorem dla PMAB + FOLFOX-4 jest schemat FOLFOX-4, gdyż stanowi on opcję dopuszczoną do obrotu na terenie Polski, refundowaną w omawianym wskazaniu (I linia leczenia mCRC), zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej, a ponadto cechuje się wyższą skutecznością oraz niższym kosztem niż inne rozważane opcje terapeutyczne.</p> <p>Należy także dodać, że w ramach uprzedniej oceny PMAB dodanego do terapii FOLFOX-4 w ramach leczenia I linii zaawansowanego mCRC bez obecności mutacji genów RAS, przeprowadzonej przez AOTMiT w maju 2014 roku, wybór komparatora (FOLFOX) został zaakceptowany i uznany za prawidłowy. Od tamtego momentu sytuacja refundacyjna leków stosowanych w terapii mCRC w Polsce nie uległa zmianie, zatem wybór komparatora można uznać za odpowiedni i aktualny.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Należy zauważyć, że na czas składania niniejszej AWA cetuksymab jest lekiem refundowanym w ocenianym wskazaniu, zatem zasadne byłoby przeprowadzenie również porównania z cetuksymabem.</p> <p>W czasie składania wniosku refundacyjnego cetuksymab nie stanowił refundowanego komparatora.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z mCRC i z genami z rodziny RAS bez mutacji (typ dziki genów KRAS i NRAS) i z genem BRAF bez mutacji, dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozlanej (I linia mCRC).		Brak uwag, populacja zgodna z wnioskowanym Programem Lekowym
Interwencja	Panitumumab (PMAB) w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX-4, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg m-c i.v. raz na dwa tyg.).		Brak uwag
Komparatory	Schemat FOLFOX-4 (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna).		Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie, • częstość resekcji przerzutów, • jakość życia, • działania niepożądane 	<ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone u dzieci • badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych. 	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne (RCT), • badania obserwacyjne, • przeglądy systematyczne dla interwencji. 		Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • dla badań randomizowanych: badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne jako uzupełnienie do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów lub raportów, • dla badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych: badania opublikowane w postaci pełnych tekstów. 		Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews), stronę internetową CRD (Center for Reviews and Dissemination), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw i konferencji. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 31.05.2017 r.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews) z zastosowaniem haseł określających problem zdrowotny, interwencję (panitumumab) oraz komparator (FOLFOX). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.09.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (PRIME – publikacja główna Douillard 2014), porównujące panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX-4 (PMAB + FOLFOX-4) z placebo w skojarzeniu z FOLFOX-4 (FOLFOX-4), wyniki badania opublikowano łącznie w postaci 35 doniesieniach naukowych (szczegóły patrz AKL wnioskodawcy). W AKL wnioskodawcy uwzględniono także 2 opracowania wtórne umożliwiające ilościową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu - Amuamuta 2013 i Kirstein 2014.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii.

Szczegółowa charakterystyka opracowań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH”.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PRIME</p> <p>(publikacja główna Douillard 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>-liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 133 instytucje w 19 krajach; - liczba ramion: 2; - typ badania: RCT III fazy, otwarte, przeprowadzone w grupach równoległych; - randomizacja: tak, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Europa Zachodnia, Kanada, Australia, reszta świata) oraz stan sprawności wg ECOG (0-1 lub 2); brak opisu metody randomizacji; - zaślepienie: brak (zaślepieni zostali badacze oceniający odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST); - okres obserwacji dla pierwszorzędownego punktu końcowego PFS: 13,2 mies. w grupie PMAB+ FOLFOX-4 i 12,5 mies. w grupie FOLFOX-4. Mediana dla finalnej analizy - populacja wtKRAS: 80 tyg. (0–201) W przypadku bezpieczeństwa pacjenci byli obserwowani 30 dni po ostatnim cyklu leczenia, w przypadku analizy przeżycia informacje zbierano co 3 mies.; - typ hipotezy: superiority</p>	<p><u>kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek ≥ 18 lat; 2) nieleczonej wcześniej gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami; 3) stan sprawności wg ECOG 0–2; 4) dozwolona CTH adjuwantowa oparta na fluorouracylu, w przypadku, gdy nawrót choroby nastąpił po 6 mies. od zakończenia terapii; 5) obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany (≥ 20 mm); 6) dostępny preparat tkanki nowotworowej z guza pierwotnego lub przerzutu zatapiający w parafinie, w celu centralnej analizy biomarkerów.</p> <p>Ocena ekspresji EGFR oraz mutacji genu KRAS nie była wymagana w momencie włączenia do badania</p> <p><u>kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) wcześniejsze stosowanie oksaliplatyny</p> <p><u>liczebność grup:</u></p> <p>✓ pacjenci z typem dzikim genu KRAS: PMAB+FOLFOX-4: 325 FOLFOX-4: 331</p> <p>✓ pacjenci z typem dzikim genów KRAS i NRAS (na podstawie prospektywno-retrospektywnej analizy – publikacja Douillard 2013): PMAB+FOLFOX-4: 259 FOLFOX-4: 253</p>	<p><u>pierwszorzędowne:</u> przeżycie wolne od progresji (PFS) – w zaślepienych centralnych badaniu radiologicznym</p> <p><u>drugorzędowne:</u> przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (ORR, CR, PR, SD), częstość resekcji (całkowitej, częściowej), toksyczność wg NCI-CTC v.3.0 (zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane), jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS).</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań RCT wnioskodawca przeprowadził przy wykorzystaniu narzędzia do oceny ryzyka błędów systematycznego Cochrane Collaboration. Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR.

Ocenę jakości badania PRIME wg. narzędzia Cochrane Collaboration przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Ocena badania PRIME w skali Cochrane Collaboration.

Badanie		Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selectywnie raportowane wyniki	Inne
PRIME	Ryzyko	Niejasne	Niskie	Wysokie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie
	Uzasadnienie	Podano informację o procesie randomizacji (randomizacja ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i stan sprawności ECOG). Zastosowano centralny system IVRS. Brak informacji o metodzie randomizacji	Zastosowano centralny system IVRS.	Badanie nie podlegało zaślepieniu	I-rzędowy punkt końcowy (PFS) oceniany niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej	Nie podano metody imputacji brakujących danych, brak dokładnej informacji o utracie pacjentów z badania	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

W AKL wnioskodawcy uwzględniono 2 opracowania wtórne - Amuamuta 2013 i Kirstein 2014, które oceniono w skali AMSTAR na odpowiednio 3/11 oraz 8/11.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wyszczególnił ograniczeń włączonych do analizy badań, przedstawiono zbiorczo ograniczenia analizy klinicznej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Brak zaślepienia w uwzględnionych badaniach.
- Badanie obejmowało szerszą populację niż populacja wnioskowana – w momencie włączania do badania nie uwzględniano statusu mutacji genetycznych.
- Wyniki dotyczących mutacji w genach RAS i BRAF pochodzą z analizy post-hoc.
- Dane dotyczące OS mogą być zakłócone przez stosowanie różnych schematów w kolejnych liniach leczenia (leczenie w 2 i kolejnych liniach), w poszczególnych ramionach badania.
- Należy zauważyć, iż chorzy, w badaniu PRIME, u których nastąpiła progresja choroby, jako II linię leczenia otrzymywali: chemioterapię z zastosowaniem: oksaliplatyny, irynotekanu i/lub fluoropirymidyny, bądź chemioterapię zawierającą bewacyzumab (15% chorych w grupie pacjentów leczonych PMAB+FOLFOX-4 vs. 12% w ramieniu FOLFOX-4), lub terapię przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR (odpowiednio: 8% vs. 18% chorych), zaś zastosowanie tych ostatnich w II linii leczenia, nie jest w Polsce finansowane ze środków publicznych, a więc schemat zastosowanych terapii nie odpowiada w pełni rzeczywistej praktyce leczenia mCRC w Polsce – ogranicza to wiarygodność zewnętrzną otrzymanych wyników.
- Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18- C 20)”, do leczenia PMAB+FOLFOX będą kwalifikowane jedynie chorzy w dobrym stanie sprawności ogólnej: 0-1 w skali Zubroda-WHO, natomiast do badania PRIME włączano również chorych o gorszym stanie sprawności, ocenionym w skali ECOG-WHO na 2 pkt, co mogło mieć niekorzystny wpływ na uzyskane w tym badaniu wyniki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W analizie klinicznej, przedłożonej przez wnioskodawcę, odstąpiono od wykonania syntezy ilościowej wyników (metaanalizy) z uwagi na włączenie do AKL tylko jednego badania (PRIME), opisanego w 35 publikacjach. Wyniki tego badania zostały zestawione w postaci tabelarycznej oraz szczegółowo opisane przez autorów AKL wnioskodawcy.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną

a kontrolną była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AKL wnioskodawcy:

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej opartej na badaniu PRIME:

1. Brak stratyfikacji ze względu na KRAS, jednak z przeprowadzeniem prospektywnej analizy ze względu na status KRAS.
2. Pierwotna ocena wyników dla mutacji lub jej braku tylko w genie KRAS, dodatkowe prospektywno-retrospektywne analizy dotyczące innych mutacji w rodzinie genów RAS oraz BRAF przeprowadzone zostały po zakończeniu badania.
3. Brak zaślepienia w badaniu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Brak uwzględnienia cetuksymabu jako komparator.
- Brak badań oceniających skuteczność praktyczną.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili wyniki analizy klinicznej dla populacji bez mutacji KRAS oraz dla populacji bez mutacji RAS (brak mutacji KRAS i NRAS). W przypadku pacjentów odpowiadających populacji docelowej (bez mutacji RAS i BRAF) przedstawione wyniki obejmują jedynie przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Wyniki dla PFS i OS zostaną przedstawione zbiorczo – dla wszystkich wyszczególnionych subpopulacji.

Dane analizowano w dwóch punktach czasowych. Pierwotną analizę wykonano w momencie, gdy zmarło >50% pacjentów (z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2), natomiast analizę przedłużoną w momencie, gdy zmarło ponad 80% chorych (z niezmutowaną jak i zmutowaną formą genu KRAS). Dodatkowo w ramach analizy przedłużonej przeprowadzono analizę eksploracyjną, przeprowadzoną w momencie, gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło, w ramach której wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

W poniższej tabeli przedstawiono status genów RAS (KRAS i NRAS) włączonych do badania PRIME.

Tabela 14. Status genów RAS (NRAS, KRAS) oraz KRAS u pacjentów z badania PRIME

Charakterystyka	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	Razem
KRAS, ekson 2 (kodon 12 i 13)			
Brak mutacji	325	311	656
Mutacja	221	219	440
RAS (KRAS lub NRAS – eksony 2,3 lub 4)			
Brak mutacji	259	253	512
Brak mutacji (analiza eksploracyjna)	253	252	505
Mutacja	272	276	548

W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej – populacji bez mutacji w obrębie genów RAS (KRAS i NRAS), w przypadku PFS i OS przedstawiono wyniki również dla populacji bez mutacji KRAS, NRAS i BRAF.

Ocena jakości życia pacjentów

Poniższe wyniki dotyczą pacjentów bez mutacji w genach RAS.

Dane dotyczące jakości życia u pacjentów z dzikim typem genów RAS z badania PRIME przedstawiono w publikacji Siena 2016a. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EuroQoL 5D (EQ-5D). Kwestionariusz podzielony jest na dwie części, pierwsza dotyczy jakości życia i składa się z oceny pięciu obszarów życia (EQ-5D HSI): zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. Drugim komponentem kwestionariusza jest ogólny stan zdrowia pacjenta (ang. *overall health rating*, OHR) oceniany za pomocą wizualnej skali analogowej (EQ-5D VAS).

Określano różnice w jakości życia między początkiem badania PRIME, a momentem progresji choroby lub zaprzestaniem terapii I linii. Analizę przeprowadzono za pomocą kowariancji ANCOVA. Przedstawiono również mieszany model liniowy. Minimalnie istotna różnica (ang. *minimally important difference*) w przedstawionej analizie wynosiła 0,08 dla komponentu HSI oraz 7 dla komponentu VAS.

Tabela 15. Zmiana jakości życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genu RAS – liniowy model mieszany

Skala	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica [95% CI]	p
	N	LSM* [95% CI]	N	LSM* [95% CI]		
EQ-5D HSI	232	-0,005 [-0,027; 0,017]	224	0,006 [-0,022; 0,034]	-0,011 [-0,042; 0,020]	0,50

Skala	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica [95% CI]	p
	N	LSM* [95% CI]	N	LSM* [95% CI]		
Niepokój / przygnębienie	232	-0,117 [-0,167; -0,066]	224	-0,115 [-0,181; -0,049]	-0,001 [-0,075; 0,073]	0,98
Zdolność poruszania się	232	0,123 [0,076; 0,171]	224	0,145 [0,086; 0,204]	-0,0214 [-0,083; 0,041]	0,50
Ból / dyskomfort	232	-0,009 [-0,059; 0,042]	224	-0,037 [-0,103; 0,028]	0,029 [-0,044; 0,102]	0,44
Samoopieka	232	0,098 [0,059; 0,137]	224	0,055 [0,006; 0,103]	0,0431 [-0,008; 0,094]	0,10
Czynności codzienne	232	0,078 [0,023; 0,132]	224	0,015 [-0,056; 0,086]	0,062 [-0,017; 0,142]	0,12
EQ-5D VAS	232	-0,906 [-2,773; 0,960]	224	0,734 [-1,674; 3,142]	-1,640 [-4,257; 0,976]	0,22

* - LSM – średnia najmniejszych kwadratów (least squares mean).

W przypadku pacjentów bez mutacji w genie RAS dodanie PMAB do FOLFOX-4 nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. Wyniki analizy z zastosowaniem liniowego modelu mieszanego nie wykazały statystycznie istotnych różnic w zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D pomiędzy badanymi grupami zarówno w komponentcie HSI jak i VAS

Progresja choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Na podstawie wyników badania PRIME przeprowadzono ocenę skuteczności PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od statusu genów z rodziny RAS (tj. KRAS i NRAS) oraz genu BRAF. PFS i OS oceniano w analizie pierwotnej, tj. w czasie, gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 zmarło, bez względu na przyczynę zgonu. Dodatkowo dokonano analizy przedłużonej dla OS, w czasie, gdy zmarło ponad 80% pacjentów włączonych do badania.

Tabela 16. Skuteczność (PFS i OS) PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF

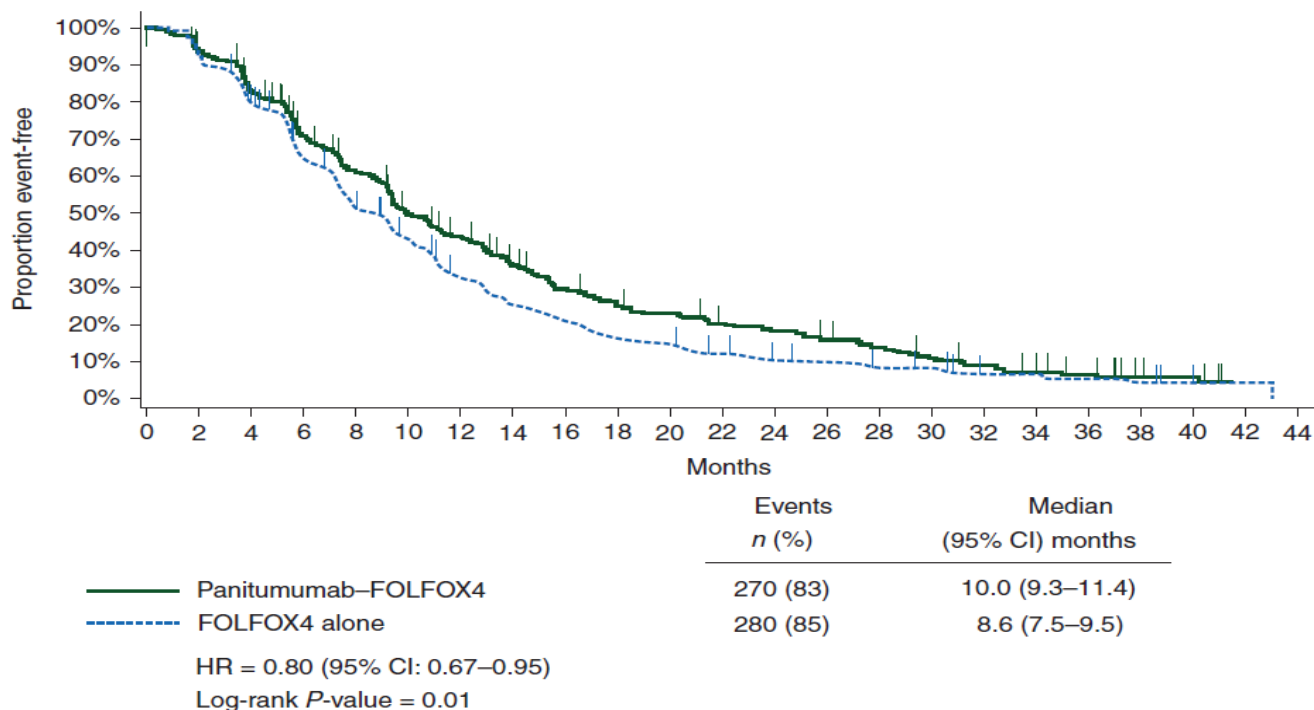
Populacja	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95%CI]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
PFS (analiza pierwotna)					
Brak mutacji w KRAS (ekson 2)	325	9,6 mies. [9,2; 11,1]	331	8,0 mies. [7,5; 9,3]	0,80 [0,66; 0,97]
Brak mutacji RAS	259	10,1 mies. [9,3; 12,0]	253	7,9 mies. [7,2; 9,3]	0,72 [0,58; 0,90]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	10,8 mies. [9,4; 12,4]	218	9,2 mies. [7,4; 9,6]	0,68 [0,54; 0,87]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	7,3 mies. [6,3; 8,0]	219	8,8 mies. [7,7; 9,4]	1,29 [1,04; 1,62]
Mutacje RAS	272	7,3 mies. [6,3; 7,9]	276	8,7 mies. [7,6; 9,4]	1,31 [1,07; 1,60]
Mutacja BRAF lub RAS	296	7,3 mies. [6,3; 7,7]	305	8,0 mies. [7,5; 9,0]	1,24 [1,02; 1,49]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	7,3 mies. [5,3; 9,2]	57	8,0 mies. [6,4; 11,3]	1,28 [0,79; 2,07]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS lub BRAF	75	6,7 mies. [5,3; 8,2]	86	7,3 mies. [5,7; 8,0]	1,05 [0,73; 1,52]
Brak mutacji RAS, mutacja BRAF	24	6,1 mies. [3,7; 10,7]	29	5,4 mies. [3,3; 6,2]	0,58 [0,29; 1,15]
OS (analiza pierwotna)					
Brak mutacji KRAS (ekson 2)	325	23,9 mies. [20,3; 28,3]	331	19,7 mies. [17,6; 22,6]	0,83 [0,67; 1,02]
Brak mutacji RAS	259	26,0 mies. [21,7; 30,4]	253	20,2 mies. [17,7; 23,1]	0,78 [0,62; 0,99]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	28,3 mies. [23,7; nie oszacowano]	218	20,9 mies. [18,4; 23,8]	0,74 [0,57; 0,96]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,3 mies. [16,5; 21,8]	1,24 [0,98; 1,57]
Mutacje RAS	272	15,6 mies. [13,4; 17,9]	276	19,2 mies. [16,7; 21,8]	1,25 [1,02; 1,55]
Mutacja BRAF lub RAS	296	15,3 mies. [12,7; 17,6]	305	18,0 mies. [15,9; 20,8]	1,21 [0,99; 1,47]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	17,1 mies. [10,8; 19,4]	57	18,3 mies. [13,0; 23,2]	1,29 [0,79; 2,10]
Brak mutacji RAS, mutacja BRAF	24	10,5 mies. [6,4; 18,9]	29	9,2 mies. [8,0; 15,7]	0,90 [0,46; 1,76]

Populacja	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95%CI]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS lub BRAF	75	14,5 mies. [10,4; 18,5]	86	15,8 mies. [11,9; 18,8]	1,14 [0,78; 1,66]
OS (analiza przedłużona)					
Brak mutacji KRAS (ekson 2)	325	23,8 mies. [20,0; 27,7]	331	19,4 mies. [17,4; 22,6]	0,83 [0,70; 0,98]
Brak mutacji RAS	259	25,8 mies. [21,7; 29,7]	253	20,2 mies. [17,6; 23,6]	0,77 [0,64; 0,94]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	27,7 mies. [23,8; 31,1]	218	20,9 mies. [18,2; 24,6]	0,74 [0,60; 0,91]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,2 mies. [16,2; 21,5]	1,16 [0,94; 1,41]
Mutacje RAS	272	15,5 mies. [13,4; 17,9]	276	18,7 mies. [16,5; 21,5]	1,21 [1,01; 1,45]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	17,1 mies. [10,8; 19,4]	57	17,8 mies. [13,0; 23,2]	1,39 [0,91; 2,13]
Mutacja BRAF	24	10,5 mies. [6,4; 18,9]	29	9,2 mies. [8,0; 15,7]	0,92 [0,50; 1,67]

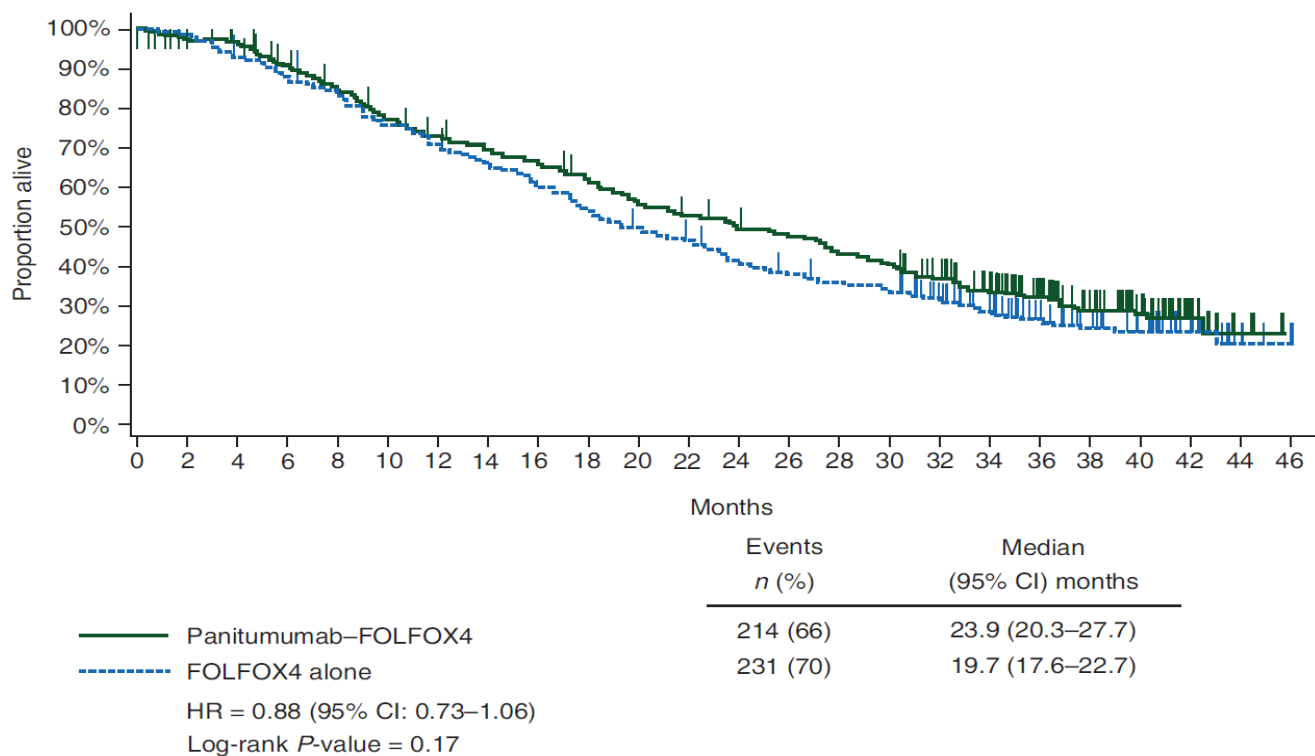
Dodanie PMAB do FOLFOX-4 wiązało się, w przypadku pacjentów bez mutacji RAS i BRAF, z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby (PFS). Mediana PFS dla grupy PMAB + FOLFOX-4 wyniosła 10,8 miesiąca [9,4; 12,4], natomiast dla grupy FOLFOX-4 9,2 miesiąca [7,4; 9,6], współczynnik HR = 0,68 [0,54; 0,87].

W przypadku OS medianę dla grupy PMAB + FOLFOX-4, w ramach analizy pierwotnej, oszacowano na 28,3 miesiąca [23,7; nie oszacowano], dla grupy FOLFOX-4 mediana wyniosła 20,9 miesiąca [18,4; 23,8], HR = 0,74 [0,57; 0,96]. Natomiast w ramach analizy przedłużonej medianę OS dla PMAB + FOLFOX-4 oszacowano na 27,7 miesiąca [23,8; 31,1], natomiast dla grupy FOLFOX-4 mediana wyniosła 20,9 miesiąca [18,2; 24,6], HR = 0,74 [0,60; 0,91]. Powyższe różnice uznano za istotne statystycznie.

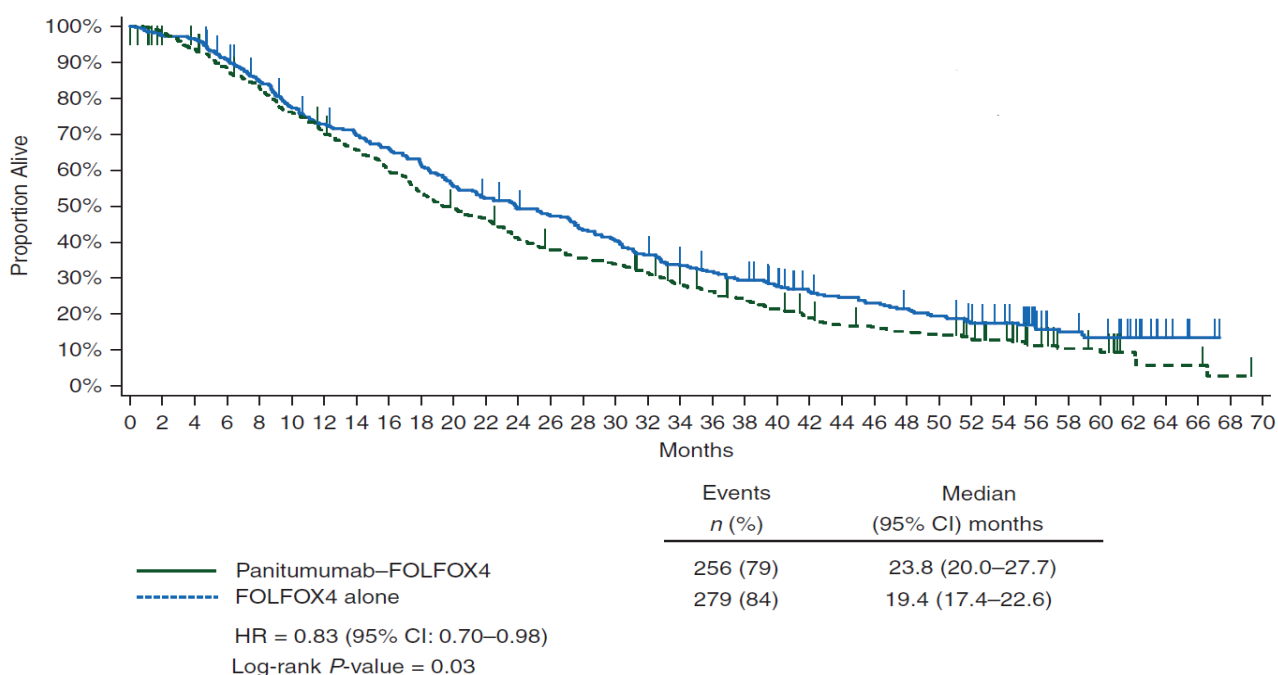
Poniżej przedstawiono wykresy Kaplana-Meiera dla PFS i OS dla pacjentów bez mutacji KRAS (WT KRAS).



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, pacjenci bez mutacji KRAS, Douillard 2014 (finalne wyniki badania PRIME, mediana follow-up 80 tyg. (0–201))



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, pacjenci bez mutacji KRAS, analiza pierwotna – Douillard 2014



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, pacjenci bez mutacji KRAS, analiza przedłużona (82% pacjentów osiągnęło punkt końcowy) – Douillard 2014

Dodatkowo autorzy badania PRIME przeprowadzili analizę post-hoc dla PFS i OS wśród pacjentów bez mutacji RAS i BRAF w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stopień sprawności według ECOG:

- ECOG 0–1: 210 (95%) leczonych PMAB + FOLFOX-4 i 201 (93%) leczonych FOLFOX-4,
- ECOG 2: 12 (5%) leczonych PMAB + FOLFOX-4 oraz 15 (7%) leczonych FOLFOX-4.

Tabela 17. Progresja oraz przeżycie całkowite w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS i BRAF w podziale ze względu na stopień sprawności ECOG

Podgrupa	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
PFS						
ECOG 0–1	210	12,3 mies. [10,0; 14,5]	201	9,3 mies. [7,7; 10,6]	HR = 0,69 [0,56; 0,86]	<0,001
ECOG 2	12	6,4 mies. [2,7; 14,6]	15	7,6 mies. [3,7; 11,1]	HR = 0,94 [0,38; 2,31]	0,891
OS						
ECOG 0–1	210	29,7 mies. [25,2; 32,7]	201	23,1 mies. [19,1; 26,0]	HR = 0,71 [0,57; 0,88]	0,0022
ECOG 2	12	7,6 mies. [4,6; 28,7]	15	8,9 mies. [5,3; 13,0]	HR = 0,95 [0,41; 2,21]	0,904

Wykazano, że w subpopulacji pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0–1) dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (12,3 mies. vs 9,3 mies.; HR = 0,69 [0,56; 0,86]; p < 0,001), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (6,4 mies. vs 7,6 mies.; HR = 0,94 [0,38; 2,31]; p = 0,891). Ponadto, w subpopulacji pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0–1) dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (29,7 mies. vs 23,1 mies.; HR = 0,71 [0,57; 0,88]; p = 0,0022), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (7,6 mies. vs 8,9 mies.; HR = 0,95 [0,41; 2,21]; p = 0,904). **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Odpowiedź na leczenie

Poniższe wyniki dotyczą pacjentów bez mutacji w genach RAS.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS*

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie	bd/248 (<1%)	bd/248 (<1%)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	150/248 (60%)	115/246 (47%)	RB = 1,29 [1,04; 1,61]	NNT = 8 [4; 44]
Częściowa odpowiedź na leczenie	150/248 (60%)	114/246 (46%)	RB = 1,31 [1,05; 1,63]	NNT = 8 [4; 38]
Stabilna choroba	67/248 (27%)	92/246 (37%)	RB = 0,72 [0,51; 1,02]	RD = -0,10 [-0,21; 0,004]
Całkowite resekcje przerzutów (%)	26/253 (10%)	19/252 (8%)	RB = 1,36 [0,65; 2,86]	RD = 0,03 [-0,04; 0,09]

* Analiza eksploracyjna przeprowadzona w momencie, gdy ≥80% pacjentów z badania PRIME zmarło. Z analizy wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) uzyskało 60% pacjentów w grupie badanej oraz 47% chorych w grupie kontrolnej, a zaobserwowana różnica przekroczyła poziom istotności statystycznej.

Tabela 19. Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS*

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica pomiędzy grupami
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
TTR czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. time to treatment response)	248	3,4 mies. [1,8; 1,9]	246	Brak oceny	p = 0,0006
DOR czas trwania odpowiedzi (duration of response)	248	11,8 mies. [bd; bd]	246	8,4 mies. [bd; bd]	p = 0,0027

*Analiza eksploracyjna przeprowadzona w momencie, gdy ≥80% pacjentów z badania PRIME zmarło. Z analizy wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

Nie oceniono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) dla grupy FOLFOX-4, z tego powodu niemożliwe było porównanie analizowanych grup. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi (DOR) była znacznie dłuższa w grupie badanej 11,8 miesięcy vs 8,4 miesiąca, zdaniem autorów wnioskodawcy różnica ta jest istotna

statystycznie ($p = 0,0027$), nie była jednak możliwa weryfikacja obliczeń z powodu braku danych odnośnie rozrzutu prezentowanych wyników.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Spośród 1183 osób zakwalifikowanych i przydzielonych losowo do badanych interwencji (bez względu na stan mutacji genowych), analizie poddano 1096 pacjentów (92,6%), u których możliwe było określenie statusu genu KRAS. Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii była progresja choroby, która wystąpiła u 51% chorych z genem KRAS bez mutacji. Innymi przyczynami były: prośba pacjenta oraz wystąpienie AE. Autorzy nie podali dokładnej listy przyczyn utraty z badania. Powstanie przeciwciał przeciwko PMAB zaobserwowano u 14/470 pacjentów (3,0%). Przeciwciała neutralizujące wykryto natomiast u 2/470 chorych stosujących ten lek, co stanowi 0,4%.

Odnosnie pacjentów bez mutacji KRAS, w ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono ocenę ryzyka występowania Zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. wg CTC AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) zmodyfikowanej o toksyczność specyficzną dla skóry i paznokci. Zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 84% pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX-4 oraz u 68% pacjentów leczonych samym schematem FOLFOX-4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły w 82% przypadków osób otrzymujących PMAB + FOLFOX-4 oraz u 63% osób leczonych samym schematem FOLFOX-4. W analizie uwzględniającej rodzaj Zdarzeń niepożądanych wykazano, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia: objawów skórnych (RR = 16,83 [7,97; 35,52]), biegunki (RR = 2,07 [1,36; 3,14]), hipokaliemii (RR = 2,17 [1,20; 3,92]), zmęczenia (RR = 3,05 [1,51; 6,13]), zapalenia błony śluzowej (RR = 14,22 [3,42; 59,19]), hipomagnezemii (RR = 30,31 [2,74; 150,45]) oraz zanokcicy (RR = 23,36 [1,38; 394,69]). Przedstawione wyniki pochodzą z analizy podstawowej, wyniki z analizy przedłużonej (finalnej) są bardzo zbliżone do przedstawionych powyżej.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Analiza podstawowa				
AE ogółem	270/322 (84)	227/327 (69)	1,21 [1,11; 1,32]	NNH = 6 [4; 12]
SAE	129/322 (40)	118/327 (36)	1,12 [0,92; 1,36]	RD = 0,04 [-0,03; 0,12]
TRAE	264/322 (82)	206/327 (63)	1,30 [1,18; 1,43]	NNH = 5 [3; 8]
Zgon spowodowany SAE	16/322 (5)	20/327 (6)	0,81 [0,43; 1,54]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]
Zgon spowodowany TR AE	4/322 (1)	4/327 (1)	1,02 [0,26; 4,03]	RD = 0,00 [-0,02; 0,02]
Objawy skórne	116/322 (36)	7/327 (2)	16,83 [7,97; 35,52]	NNH = 2 [2; 3]
Biegunka	59/322 (18)	29/327 (9)	2,07 [1,36; 3,14]	NNH = 10 [6; 23]
Hipokaliemia	32/322 (10)	15/327 (5)	2,17 [1,20; 3,92]	NNH = 18 [10; 72]
Hipomagnezemia	20/322 (6)	1/327 (<1)	20,31 [2,74; 150,45]	NNH = 16 [11; 31]
Zmęczenie	30/322 (9)	10/327 (3)	3,05 [1,51; 6,13]	NNH = 15 [10; 38]
Zapalenie błony śluzowej	28/322 (9)	2/327 (<1)	14,22 [3,42; 59,19]	NNH = 12 [8; 20]
Zanokcica	11/322 (3)	0/327 (0)	23,36 [1,38; 394,69]	NNH = 29 [18; 73]
Zatorowość płucna	9/322 (3)	5/327 (2)	1,83 [0,62; 5,40]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Neutropenia	136/322 (42)	134/327 (41)	1,03 [0,86; 1,24]	RD = 0,01 [-0,06; 0,09]
Gorączka neutropeniczna	8/322 (2)	7/327 (2)	1,16 [0,43; 3,16]	RD = 0,00 [-0,02; 0,03]
Objawy neurologiczne	52/322 (16)	51/327 (16)	1,04 [0,73; 1,48]	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]
Reakcja w miejscu podania	2/322 (<1)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finalna analiza				
AE prowadzące do przerwania terapii	61/322 (19%)	bd	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Objawy skórne	120/322 (37)	7/327 (2)	17,41 [6,53; 46,43]	NNH = 2 [2; 3]
Biegunka	59/322 (18)	29/327 (9)	2,07 [1,36; 3,14]	NNH = 10 [6; 23]
Hipokaliemia	32/322 (10)	15/327 (5)	2,17 [1,20; 3,92]	NNH = 18 [10; 72]
Hipomagnezemia	22/322 (7)	1/327 (<1)	22,34 [1,62; 308,71]	NNH = 15 [9; 35]

Zmęczenie	31/322 (10)	10/327 (3)	3,15 [1,26; 7,86]	NNH = 15 [8; 59]
Zapalenie błony śluzowej	28/322 (9)	2/327 (<1)	14,22 [3,42; 59,19]	NNH = 12 [8; 20]
Zanokcica	11/322 (3)	0/327 (0)	23,36 [1,38; 394,69]	NNH = 29 [18; 73]
Zatorowość płucna	9/322 (3)	5/327 (2)	1,83 [0,62; 5,40]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Neutropenia	137/322 (43)	136/327 (42)	1,02 [0,81; 1,30]	RD = 0,01 [-0,09; 0,11]
Gorączka neutropeniczna	8/322 (2)	7/327 (2)	1,16 [0,43; 3,16]	RD = 0,00 [-0,02; 0,03]
Objawy neurologiczne	53/322 (16)	51/327 (16)	1,06 [0,66; 1,68]	RD = 0,01 [-0,07; 0,08]

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dla pacjentów bez mutacji w obrębie genów RAS.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane dla porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS (Douillard 2013a)

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
AE ogółem	256/256 (100)	248/250 (99)	1,01 [0,99; 1,02]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Najgorszy stopień 3	146/256 (57)	124/250 (50)	1,15 [0,98; 1,35]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]
Najgorszy stopień 4	71/256 (28)	51/250 (20)	1,36 [0,99; 1,86]	RD = 0,07 [-0,001; 0,15]
Najgorszy stopień 5	14/256 (5)	16/250 (6)	0,85 [0,43; 1,71]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]
SAE ogółem	110/256 (43)	92/250 (37)	1,17 [0,94; 1,45]	RD = 0,06 [-0,02; 0,15]
SAE prowadzące do zaprzestania stosowania leku	65/256 (25)	40/250 (16)	1,59 [1,11; 2,26]	NNH = 10 [6; 41]

W przypadku populacji bez mutacji w obrębie RAS nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 odnośnie AE ogółem oraz SAE ogółem. Z kolei odsetek pacjentów doświadczających SAE prowadzących do zaprzestania stosowania terapii był istotnie statystycznie większy w grupie PMAB + FOLFOX-4 (RR = 1,59 [1,11; 2,26]; NNH = 10 [6; 41]).

Tabela 22. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze skórą (skin toxicities) dla porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Wysypka	139/253 (56)	20/252 (8)	6,92 [3,91; 12,26]	NNH = 2 [1; 2]
Trądzikowe zapalenie skóry	85/253 (34)	0/252 (0)	170,33 [4,44; 6528,66]	NNH = 2 [2; 3]
Świąd	64/253 (34)	11/252 (5)	5,80 [2,58; 13,01]	NNH = 4 [3; 7]
Suchość skóry	56/253 (22)	13/252 (5)	4,29 [2,01; 9,17]	NNH = 5 [4; 10]
Rumień	42/253 (17)	9/252 (4)	4,65 [1,86; 11,64]	NNH = 7 [5; 15]
Pęknięcia skóry	42/253 (17)	1/252 (<1)	41,83 [3,12; 561,11]	NNH = 6 [4; 9]
Trądzik	37/253 (15)	1/252 (<1)	36,85 [2,74; 496,35]	NNH = 7 [4; 11]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	27/253 (11)	7/252 (3)	3,84 [1,32; 11,18]	NNH = 12 [7; 44]

PMAB jest terapią o typowym dla tego rodzaju leków profilu bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów otrzymujących ten preparat częściej niż w grupie FOLFOX-4 występowały zdarzenia niepożądane obejmujące skórę pacjentów, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań wymagających przedstawienia, nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

Poniżej przedstawiono skrótowo wyniki porównania pośredniego panitumumabu z cetuksymabem, które zostało przedstawione i zweryfikowane na potrzeby wykonania analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-7/2017.

„Porównanie pośrednie PMAB vs. CET zostało wykonane, poprzez wspólną interwencję porównawczą – schemat CTH: FOLFOX-4. (...) badanie OPUS jest badaniem, do którego włączano wcześniej nieleczonych dorosłych chorych, o stanie sprawności ocenionym na maksimum 2 pkt. w skali ECOG, z histologicznie potwierdzoną obecnością nieoperacyjnego mCRC z ekspresją EGFR (status genów z rodziny RAS, w tym KRAS, oraz genu BRAF był określany dopiero po włączeniu chorego do badania). Hipoteza badawcza tego badania, dotyczyła wykazania wyższości (*superiority*) terapii: CET + FOLFOX-4 nad FOLFOX-4 w odniesieniu do wskaźnika najlepszych potwierdzonych całkowitych odpowiedzi. Pierwotnie zaplanowano przeprowadzenie analizy retrospektywnej, w celu weryfikacji związku pomiędzy uzyskaną medianą PFS, a statusem genu KRAS (kodon 12 i 13), jednakże w związku z uzyskanymi obiecującymi wynikami zdecydowano się przeprowadzić kolejną analizę *post-hoc* w celu określenia związku pomiędzy uzyskanym efektem zdrowotnym, a statusem genów z rodziny RAS (KRAS i NRAS). W przebiegu porównania pośredniego nie stwierdzono istotnej heterogeniczności powyższych badań w odniesieniu do ich metodyki, stosowanych schematów leczenia oraz charakterystyki włączonej populacji (niewielkie różnice dotyczyły jedynie, m.in.: płci oraz liczby i lokalizacji przerzutów) (...). Wyniki porównania pośredniego, wykonanego na podstawie badania PRIME i OPUS wskazują, iż stosowanie CTH w schemacie FOLFOX-4 w skojarzeniu zarówno z PMAB jak i CET wiązało się uzyskaniem znamiennej statystycznie dłuższej mediany przeżycia wolnego od progresji choroby względem grupy chorych, otrzymujących samą CTH w schemacie FOLFOX-4 (mediana PFS wynosiła kolejno: 10,1 i 12,0 mies. vs. 7,9 i 5,8 mies.). Również mediana OS była dłuższa w grupie chorych leczonych terapią z zastosowaniem PMAB i CET vs. samej CTH (mediana OS wyniosła kolejno: 26,0 i 20,7 mies. vs. 20,2 i 17,8 mies.), jednakże istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami uzyskano jedynie w badaniu PRIME. Porównanie pośrednie nie wykazało natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy CET a PMAB w leczeniu skojarzonym z FOLFOX-4 w odniesieniu zarówno do PFS jak i OS.”

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

Tabela 23. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Vectibix

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zanokcica	Bardzo często (≥ 1/10)
	wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	zakażenie oka, zakażenie powieki	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często (≥ 1/10)
	Leukopenia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, Jadłowstręt, Hipomagnezemia	Bardzo często (≥ 1/10)
	Hipokalcemia, Odwodnienie, Hiperglikemia, Hipofosfatemia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Bardzo często (≥ 1/10)
	Niepokój	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, Zawroty głowy	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zapalenie powiek, Wzrost rzęs, Nasilone łzawienie, Przekrwienie gałki ocznej, Zespół suchego oka, Świąd oka, Podrażnienia oka	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Podrażnienie powiek, Zapalenie rogówki	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
	Wrzodziejące zapalenie rogówki	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Sinica	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich, Niedociśnienie tętnicze,	Często (≥ 1/100 do < 1/10)

	Nadciśnienie tętnicze, Zaczerwienienie skóry twarzy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, Kaszel	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zatorowość płucna, Krwawienie z nosa	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Skurcz oskrzeli, Suchość błony śluzowej nosa	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
	Śród-mięszkowa choroba płuc	Częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból w jamie brzusznej, Zapalenie jamy ustnej, Zaparcia	Bardzo często (≥ 1/10)
	Krwawienia z odbytu, Suchość w ustach, Niestrawność, Aftowe zapalenie jamy ustnej, Zapalenie warg, Choroba refluksowa przełyku	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Popękane wargi, Suchość warg	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzikopodobne zapalenie skóry, Wysypka, Rumień, Świąd, Suchość skóry, Pęknięcia skóry, Trądzik, Łysienie	Bardzo często (≥ 1/10)
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwa, Owrzodzenie skóry Strup, Nadmierne owłosienie, Łamliwość paznokci, Zaburzenia w obrębie paznokci, Nadmierne pocenie, Zapalenie skóry	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Obrzęk naczynioruchowy, Hirsutyzm, Wrastające paznokcie, Onycholiza	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
	Martwica skóry, Zespół Stevensa-Johnsona, Toksyczna nekroliza naskórka	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często (≥ 1/10)
	Ból kończyn	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, Gorączka, Osłabienie, Zapalenie błony śluzowej, Obrzęk obwodowy	Bardzo często (≥ 1/10)
	Ból w klatce piersiowej, Ból, Dreszcze	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Reakcje związane z infuzją	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	Często (≥ 1/100 do < 1/10)

Reakcje skórne i objawy toksyczności tkanek miękkich

We wszystkich prowadzonych badaniach klinicznych, 93% pacjentów zgłaszało reakcje skórne po podaniu PMAB zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Reakcje te są farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów reakcji skórnej wynosiła 10 dni, a mediana czasu do ustąpienia objawów po ostatniej dawce PMAB wynosiła 28 dni. Do zdarzeń niepożądanych należały głównie wysypka i trądzikopodobne zapalenie skóry (nasilenie łagodne do umiarkowanego). Wysypki skórne dotyczyły głównie twarzy oraz górnej części klatki piersiowej i pleców. U 34% pacjentów stosujących PMAB w skojarzeniu z chemioterapią, zgłaszane reakcje były klasyfikowane jako ciężkie (stopnia 3. według skali NCI-CTC), a u <1% jako zagrażające życiu (stopnia 4. według skali NCI-CTC). W badaniach klinicznych obserwowano powikłania ciężkich reakcji skórnych objawiające się jako zakażenia, w tym posocznica i martwicze zapalenie powięzi oraz ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. W niektórych przypadkach powikłania te klasyfikowano także jako zagrażające życiu i kończyły się one zgonem. Przypadki wystąpienia martwicy skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka były zgłaszane po wprowadzeniu leku na rynek. W przypadku wystąpienia toksyczności skórnej lub tkanek miękkich, związanej z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami, zalecane jest przerwanie lub wstrzymanie podawania leku.

Powikłania płucne

W przypadku pacjentów z rozpoznaniem lub obecnym w wywiadzie śródmięszkowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc zaleca się dokładne rozważenie korzyści wynikających z terapii lekiem Vectibix i ryzyka wystąpienia powikłań płucnych. Przypadki śródmięszkowej choroby płuc, w tym również śmiertelnej, były zgłaszane głównie w populacji japońskiej. Zaleca się natychmiastowe przerwanie terapii lekiem Vectibix w momencie wystąpienia lub nasilenia objawów płucnych do czasu ich zdiagnozowania. W przypadku stwierdzenia choroby śródmięszkowej płuc preparat należy na stałe odstawić.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej

U niektórych pacjentów zaobserwowano stopniowy spadek poziomu magnezu w surowicy krwi, prowadzący do ciężkiej hipomagnezemii (4. stopień). Towarzyszyła jej hipokalcemia i oba te zjawiska powinny być monitorowane okresowo wśród pacjentów aż do 8 tygodni po zakończeniu leczenia. Innym zaburzeniem gospodarki elektrolitowej jest hipokaliemia.

Reakcje związane z infuzją

Podczas badań klinicznych reakcje związane z infuzją (występujące do 24 godzin) zgłaszano u 4% pacjentów, natomiast u <1% były to reakcje ciężkie (3. i 4. stopnia). Po wprowadzeniu leku na rynek również zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z infuzją, w tym sporadycznie spowodowanych nimi zgonów. Obserwowano pojawianie się reakcji nadwrażliwości występującej powyżej 24 godzin od infuzji, w tym jeden przypadek obrzęku naczynioruchowego zakończony zgonem.

Zaburzenia żołądka i jelit oraz ostra niewydolność nerek

Z reguły biegunka u pacjentów leczonych produktem Vectibix miała łagodny lub umiarkowany przebieg, jednakże jej ciężki przebieg (3. i 4. stopień) obserwowano u 17% pacjentów przyjmujących PMAB w skojarzeniu z chemioterapią i u 2% pacjentów przyjmujących jedynie PMAB. Obserwowano ostrą niewydolność nerek u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka i odwodnienie.

Toksyczny wpływ na oko

Obserwowano rzadkie przypadki ciężkiego zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Jeśli w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na zapalenie rogówki taka diagnoza zostanie potwierdzona, podawanie PMAB powinno zostać przerwane lub zaprzestane. Należy dokładnie przeprowadzić wywiad z pacjentem, ponieważ używanie soczewek kontaktowych także stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. U 0,2% – 0,7% pacjentów włączonych do badań klinicznych zaobserwowano wystąpienie innych niż ciężkie przypadków zapalenia rogówki.

Pacjenci ze sprawnością stopnia 2 w skali ECOG

U pacjentów ze stopniem sprawności 2 w skali ECOG zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Dodatni wynik oceny stosunku korzyści do ryzyka nie został udokumentowany w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania i skutecznością produktu Vectibix w monoterapii u pacjentów >65 lat. W grupie tej zgłaszano jednak więcej ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu PMAB w skojarzeniu z chemioterapią niż w przypadku samej chemioterapii (odpowiednio 52% i 37% dla FOLFOX i 45% i 37% dla FOLFIRI).

Ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa:

EMA

CHMP w 2013 roku zaakceptował wprowadzenie zmian do charakterystyki produktu leczniczego Vectibix (panitumumab), które dotyczyły:

- zmiany populacji docelowej na pacjentów z potwierdzonym dzikim typem genów z rodziny RAS;
- dodaniu przeciwwskazania do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX u pacjentów ze zmutowanym genem RAS;
- dodaniu ostrzeżeń o interakcjach leków.

URPLWMIPIB

Odnaleziono następujące komunikaty bezpieczeństwa:

- z 2010 roku: „Bezpośredni komunikat dla lekarzy dotyczący ciężkiej nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i obrzęku naczynioruchowego.” Komunikat informował o nowych zgłoszeniach ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych, występujących u pacjentów otrzymujących panitumumab (Vectibix) po wprowadzeniu leku do obrotu (kilka z tych reakcji miało skutek śmiertelny);
- Z 2011 roku: „Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) a występowaniem zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki”. W komunikacie firma Amgen informuje, że po wprowadzeniu PMAB do obrotu zgłaszano rzadko występujące ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki, które mogą prowadzić do trwałego upośledzenia wzroku.

Po ich rozpoznaniu zaleca się czasowe odstawienie lub przerwanie stosowania PMAB, przy uwzględnieniu korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją leczenia.

FDA

Odnaleziono następujące komunikaty bezpieczeństwa:

- w 2015 roku, które zawierały ostrzeżenie o możliwości zwiększonej progresji nowotworu, wzroście śmiertelności lub braku korzyści podczas stosowania produktu Vectibix u pacjentów z mCRC z mutacją genów RAS (KRAS i NRAS): w 2 eksonie (kodon 12 i 13), 3 eksonie (kodon 59 i 61) oraz 4 eksonie (kodon 117 i 146). Dodano również informację o możliwości wystąpienia immunogenności (powstawania przeciwciał przeciwko PMAB) w monoterapii;
- w 2014 roku, które zawierały ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reakcji skórnych, tkanki podskórnej oraz zagrażającej życiu, śmiertelnej i bolesnej chorobie błony śluzowej;
- w 2013 roku, które zawierały ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reakcji skórnych i objawów toksyczności tkanek miękkich;
- w 2009 roku, które zawierały informację, że po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów występowały działania niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami w populacji pacjentów bez mutacji w genie KRAS lub bez mutacji w genach RAS. Żaden z odnalezionych dokumentów nie obejmował jednak populacji docelowej tj. chorych z brakiem obecności mutacji w genach RAS oraz genie BRAF.

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań wtórnych są zbieżne z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy, bardziej szczegółowy opis opracowań wtórnych przedstawiono poniżej.

Amuamuta 2013 - systematyczny przegląd badań RCT dotyczących stosowania przeciwciał anti-EGFR (cetuksymab i panitumumab) w leczeniu mCRC, ostatecznie uwzględniono dane z 6 badań (1760 pacjentów, liczebność ta tyczy się 5-ciu badań). Autorzy badania konkludują, że niezależnie od linii leczenia, w której badane przeciwciała monoklonalne były stosowane, panitumumab i cetuksymab zapewniają znaczącą korzyść w leczeniu mCRC zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z CTH, a skuteczność jest ograniczona do pacjentów z dzikim typem genu KRAS.

Kirstein 2014 - ocena skuteczności stosowania PMAB w leczeniu mCRC (w ramach przeglądu systematycznego ujęto badania dotyczące porównania interwencji: PMAB + FOLFIRI w II linii leczenia, PMAB w monoterapii vs BSC, BEV + FU/LV, CET + FOLFIRI w leczeniu mCRC). Ostatecznie uwzględniono 8 badań (w tym 2 RCT dla I linii oraz 4 RCT dla ≥II linii leczenia). Autorzy publikacji stwierdzają, że skojarzenie PMAB ze schematem FOLFOX w sposób znamieny statystycznie wydłuża PFS i OS w I linii leczenia mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS w porównaniu z samym schematem FOLFOX. PMAB istotnie statystycznie wpływa na poprawę OS u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS, poprawa ta jest wyższa niż w przypadku pacjentów z dzikim genem KRAS.

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili wyniki analizy klinicznej dla populacji bez mutacji KRAS oraz dla populacji bez mutacji RAS (brak mutacji KRAS i NRAS). W przypadku pacjentów odpowiadających populacji docelowej (bez mutacji RAS i BRAF) przedstawione wyniki obejmują jedynie przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Dane analizowano w dwóch punktach czasowych. Pierwotną analizę wykonano w momencie, gdy zmarło >50% pacjentów (z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2), natomiast analizę przedłużoną w momencie, gdy zmarło ponad 80% chorych (z niezmutowaną jak i zmutowaną formą genu KRAS). Dodatkowo w ramach analizy przedłużonej przeprowadzono analizę eksploracyjną (w momencie, gdy ≥80% pacjentów z badania PRIME zmarło), w ramach której wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej – populacji bez mutacji w obrębie genów RAS (KRAS i NRAS), w przypadku PFS i OS przedstawiono również wyniki dla populacji bez mutacji KRAS, NRAS i BRAF.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze kluczowe ograniczenia: brak zaślepienia w badaniu PRIME; fakt, że badanie obejmowało szerszą populację niż populacja wnioskowana – w momencie

włączania do badania nie uwzględniano statusu mutacji genetycznych; wyniki dotyczących mutacji w genach RAS i BRAF pochodzą z analizy post-hoc.

Dane dotyczące jakości życia u pacjentów z dzikim typem genów RAS z badania PRIME przedstawiono w publikacji Siena 2016a. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EuroQoL 5D (EQ-5D). Określano różnice w jakości życia między początkiem badania PRIME, a momentem progresji choroby lub zaprzestaniem terapii I linii. Analizę przeprowadzono za pomocą kowariancji ANCOVA. Przedstawiono również mieszany model liniowy. W przypadku pacjentów bez mutacji w genie RAS dodanie PMAB do FOLFOX-4 nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. Wyniki analizy z zastosowaniem liniowego modelu mieszanego nie wykazały statystycznie istotnych różnic w zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D pomiędzy badanymi grupami zarówno w komponencie HSI jak i VAS.

Na podstawie wyników badania PRIME przeprowadzono ocenę skuteczności PMAB+FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od statusu genów z rodziny RAS (tj. KRAS i NRAS) oraz genu BRAF. PFS i OS oceniano w analizie pierwotnej, tj. w czasie, gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 zmarło, bez względu na przyczynę zgonu. Dodatkowo dokonano analizy przedłużonej dla OS, w czasie, gdy zmarło ponad 80% pacjentów. Dodanie PMAB do FOLFOX-4 wiązało się, w przypadku pacjentów bez mutacji RAS i BRAF, z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby (PFS). Mediana PFS dla grupy PMAB+FOLFOX-4 wyniosła 10,8 miesiąca [9,4;12,4], natomiast dla grupy FOLFOX-4 9,2 miesiąca [7,4; 9,6], współczynnik HR – 0,68 [0,54; 0,87]. W przypadku OS medianę dla grupy PMAB+FOLFOX-4, w ramach analizy pierwotnej, oszacowano na 28,3 miesiąca [23,7; nie oszacowano], dla grupy FOLFOX-4 mediana wyniosła 20,9 miesiąca [18,4; 23,8], HR = 0,74 [0,57; 0,96]. Natomiast w ramach analizy przedłużonej medianę OS dla PMAB+FOLFOX-4 oszacowano na 27,7 miesiąca [23,8; 31,1], natomiast dla grupy FOLFOX-4 mediana wyniosła 20,9 miesiąca [18,2; 24,6], HR = 0,74 [0,60; 0,91]. Powyższe różnice uznano za istotne statystycznie.

Dodatkowo autorzy badania PRIME przeprowadzili analizę post-hoc dla PFS i OS wśród pacjentów bez mutacji RAS i BRAF w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stopień sprawności według ECOG. Wykazano, że w subpopulacji pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0–1) dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (12,3 mies. vs 9,3 mies.; HR = 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,001$), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Ponadto, w subpopulacji pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0–1) dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (29,7 mies. vs 23,1 mies.; HR = 0,71 [0,57; 0,88]; $p = 0,0022$), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) uzyskało 60% pacjentów w grupie badanej oraz 47% chorych w grupie kontrolnej, a zaobserwowana różnica przekroczyła poziom istotności statystycznej.

Nie oceniono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi dla grupy FOLFOX-4, z tego powodu niemożliwe było porównanie analizowanych grup. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi była dłuższa w grupie badanej 11,8 miesięcy vs 8,4 miesiąca, zdaniem autorów wnioskodawcy różnica ta jest istotna statystycznie ($p=0,0027$), nie była jednak możliwa weryfikacja obliczeń z powodu braku danych odnośnie rozrzutu prezentowanych wyników.

Analiza bezpieczeństwa

Spośród 1183 osób zakwalifikowanych i przydzielonych losowo do badanych interwencji (bez względu na stan mutacji genowych), analizie poddano 1096 pacjentów (92,6%), u których możliwe było określenie statusu genu KRAS. Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii była progresja choroby, która wystąpiła u 51% chorych z genem KRAS bez mutacji. Innymi przyczynami były: prośba pacjenta oraz wystąpienie AE. Autorzy nie podali dokładnej listy przyczyn utraty z badania. Powstanie przeciwciał przeciwko PMAB zaobserwowano u 14/470 pacjentów (3,0%). Przeciwciała neutralizujące wykryto natomiast u 2/470 chorych stosujących ten lek, co stanowi 0,4%.

Odnośnie pacjentów bez mutacji KRAS, w ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono ocenę ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. wg CTC AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) zmodyfikowanej o toksyczość specyficzną dla skóry i paznokci. Zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 84% pacjentów leczonych schematem PMAB+FOLFOX-4 oraz u 68% pacjentów leczonych samym schematem FOLFOX-4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły w 82% przypadków osób otrzymujących PMAB+FOLFOX-4 oraz u 63% osób leczonych samym schematem FOLFOX-4. W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzeń niepożądanych wykazano, że dodanie PMAB do FOLFOX-4

w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia: objawów skórnych, biegunki, hipokaliemii, zmęczenia, zapalenia błony śluzowej, hipomagnezemii oraz zanokcicy.

W przypadku populacji bez mutacji w obrębie RAS nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX+4 odnośnie AE ogółem oraz SAE ogółem. Z kolei odsetek pacjentów doświadczających SAE prowadzących do zaprzestania stosowania terapii był istotnie statystycznie większy w grupie PMAB+FOLFOX-4 (RR = 1,59 [1,11; 2,26]; NNH = 10 [6; 41].

PMAB jest terapią o typowym dla tego rodzaju leków profilu bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów otrzymujących ten preparat częściej niż w grupie FOLFOX-4 występowały zdarzenia niepożądane obejmujące skórę pacjentów, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozlanej (I linia terapii). Charakterystyka pacjentów, dla których oceniono opłacalność PMAB + FOLFOX odpowiada charakterystyce pacjentów z badania PRIME z dzikim genem KRAS.

Komentarz Agencji:

Proponowany program lekowy dotyczy pacjentów bez mutacji genów KRAS, NRAS oraz BRAF, zatem populacja uwzględniona w modelu ekonomicznym jest szersza od populacji wnioskowanej.

Interwencja

Panitumumab – produkt leczniczy Vectibix. Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (zgodnie z ChPL oraz projektem programu lekowego).

Komparator

Chemioterapia w schemacie FOLFOX-4 (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna).

W ramach schematu FOLFOX wyróżnia się warianty, które zależą od sposobu podania fluorouracylu oraz dawkowania poszczególnych leków. Schematy FOLFOX różnią się dawką oksaliplatyny, leukoworyny oraz fluorouracylu, a także czasem ich podania. Najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym wariantem jest FOLFOX-4, aczkolwiek coraz częściej stosuje się również schematy FOLFOX-6 i 7. W większości wytycznych postępowania klinicznego w I linii leczenia mCRC zalecany jest schemat FOLFOX bez wskazania konkretnego wariantu. W polskich wytycznych rekomendowany jest FOLFOX-4. Podsumowując, komparatorem dla schematu PMAB+FOLFOX jest schemat FOLFOX-4, który stanowi opcję dopuszczoną do obrotu na terenie Polski, refundowaną w omawianym wskazaniu, zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej oraz cechującą się niższym kosztem niż inne rozważane opcje terapeutyczne.

W poniższej tabeli przedstawiono skład i dawkowanie porównywanych interwencji.

Tabela 24. Dawkowanie porównywanych interwencji

Schemat	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Długość cyklu [dni]	Liczba dni podania	Liczba podań na dzień	Dni podania
PMAB+FOLFOX	Panitumumab	i. v.	6	mg / kg	14	1	1	1
	Oksaliplatyna	i. v.	85	mg / m ²	14	1	1	1
	Folian wapniowy	i. v.	200	mg / m ²		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	400	mg / m ²		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	600	mg / m ²		2	1	1-2
FOLFOX	Oksaliplatyna	i. v.	85	mg / m ²		14	1	1
Folian wapniowy	i. v.	200	mg / m ²	2	1		1-2	

Schemat	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Długość cyklu [dni]	Liczba dni podania	Liczba podań na dzień	Dni podania
	Fluorouracyl	i. v.	400	mg / m ²		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	600	mg / m ²		2	1	1-2

Technika analityczna

Analiza kosztów – użyteczności (CUA).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta (wyniku z obu perspektyw są praktycznie tożsame).

Horyzont czasowy

Dożywotni.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem raka jelita grubego, ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjentów. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich. W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia u schyłku życia, koszty terapii BSC.

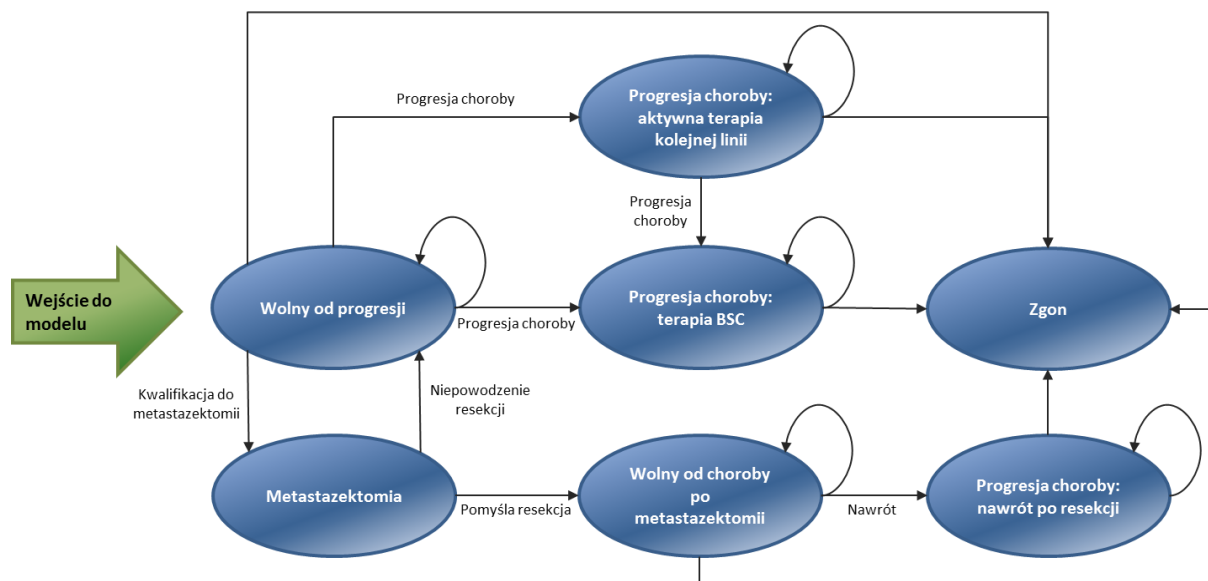
Model

Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa zaprojektowanego na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego dla produktu Vectibix. Model wykonano w arkuszu MS Excell. Dodatkowo w ramach niniejszego postępowania na zlecenie wnioskodawcy, przeprowadzono dostosowanie modelu do warunków polskich w zakresie kosztów stosowanych substancji czynnych, kosztów podania i monitorowania terapii. Model symulacyjny dla populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC) został oparty głównie na wynikach badania PRIME dla populacji pacjentów z dzikim genem KRAS.

Model leczenia mCRC zakłada 7 stanów zdrowia (patrz Rysunek 4), a pacjenci poruszają się pomiędzy stanami w 2 tygodniowych cyklach, które odpowiadają długości cykli terapii porównywanymi interwencjami. Ze względu na krótki okres trwania cyklu przyjęty w modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu. Pacjenci rozpoczynają symulację w stanie zdrowia „wolny od progresji” przystępując do leczenia w I linii z wykorzystaniem jednego ze schematów terapeutycznych – PMAB+FOLFOX lub FOLFOX. Pacjent może przejść z tego stanu do stanu „progresja choroby”, w którym jest aktywnie leczony lub poddawany terapii BSC (koszty leków przeciwbólowych, kortykosteroidów, porad ambulatoryjnych). Model zakłada też możliwość wykonania zabiegu metastazektomii, po uprzedniej terapii w schemacie FOLFOX lub PMAB+FOLFOX, a następnie pacjent przechodzi do stanu wolnego od choroby, w którym istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu oraz ponownej progresji choroby. Z ww. stanów przejściowych pacjenci ostatecznie trafiają do stanu pochłaniającego „zgon”.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami modelu wyznaczono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) uzyskanych z badania PRIME. Dane odnośnie OS z tego badania stosowano zarówno dla I jak i II linii leczenia, podczas gdy PFS zastosowano tylko do pierwszej linii. Dane dotyczące OS i PFS z badania PRIME ekstrapolowano poza okres obserwacji z wykorzystaniem modelu statystycznego regresji dostępnego w pakiecie SAS (LIFEREG). Krzywe przeżycia OS oraz PFS dla terapii FOLFOX lub PMAB+FOLFOX, modelowano za pomocą rozkładu Weibulla (najniższe wartości kryterium Akaike'go), co umożliwiło maksymalne dopasowanie funkcji parametrycznych i uniknięcie nielogicznych wyników. Analogiczną procedurę przeprowadzono dla prawdopodobieństwa wykonania zabiegu metastazektomii, jednakże w tym przypadku autorzy modelu wykorzystali wartości krzywych Kaplana-Meiera dla OS i DFS (przeżycie wolne od choroby) pacjentów po udanym zabiegu metastazektomii z badania Adam 2004.

PFS dla schematów stosowanych w drugiej linii wyznaczono na podstawie badań randomizowanych oceniających skuteczność tych schematów w II linii mCRC. Odsetki pacjentów stosujących leczenie II linii i częstość stosowania poszczególnych schematów określono na podstawie badania PRIME.



Rysunek 4. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 PLN za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów krzywych przeżycia dla PFS i OS (I linia terapii, resekcja), liczby zużytych fiolek leku na podanie (PMAB i BEV), średniej liczby cykli leczenia (PMAB+FOLFOX, FOLFOX) przyjęto rozkład normalny;
- dla częstości stosowania poszczególnych schematów w II linii terapii przyjęto rozkład Dirichleta;
- dla parametrów kosztowych, średniego PFS w II linii terapii, czasu trwania terapii II linii (liczba cykli) przyjęto rozkład gamma;
- dla użyteczności, częstości występowania działań niepożądanych, częstości stosowania resekcji i skuteczności resekcji przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- krzywych przeżycia dla PFS i OS w I linii terapii,
- odsetka osób stosujących PMAB poddawanych resekcji,

- użyteczności,
- zużycia leków (liczba fiolek na podanie PMAB i BEV),
- czasu trwania terapii I linii (liczba podań),
- kosztów ponoszonych po zakończeniu terapii I linii.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników badania PRIME poprzez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, efekty kliniczne terapii modelowano w oparciu o wyniki tego badania, konsekwentnie przypisując koszty schematów stosowanych w PRIME. Takie podejście nie oddaje w pełni zakresu terapii dostępnych w Polsce, gdyż niektóre ze schematów stosowanych w PRIME nie są refundowane. W dostosowywanym modelu nie było możliwości wiarygodnej oceny opłacalności schematów refundowanych w Polsce. Przyjęte podejście dotyczące oceny opłacalności PMAB+FOLFOX wyłącznie na podstawie PRIME jest podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy.
- Efekty zdrowotne oszacowane w analizie – QALY i LY – zostały obliczone na podstawie badania PRIME (krzywa OS determinująca przeżycie) oraz innych badań randomizowanych dotyczących II linii leczenia mCRC (krzywe PFS dla terapii stosowanych w II linii, które mają bezpośredni wpływ na jakość życia chorych). W momencie finalizowania niniejszej analizy dostępne były dane o przeżyciu pacjentów w okresie ok. 5 lat od rozpoczęcia terapii. W modelu oszacowano różnicę w średnim oczekiwanym przeżyciu na podstawie ekstrapolacji danych z badań klinicznych.
- Użyteczności stanów zdrowia zastosowane do wyznaczenia QALY zebrano w systematycznym przeszukaniu baz danych. Wartości raportowane w odnalezionych publikacjach są względnie wysokie (0,81-0,82), a zmiany użyteczności z tytułu postępu choroby – niskie. Różnica pomiędzy średnią użytecznością w okresie do progresji dla pierwszej i drugiej linii leczenia wynosi 0,03–0,04, a między użytecznością drugiej linii i BSC: 0,10. Przyjęcie tak niewielkich spadków użyteczności z tytułu progresji choroby prawdopodobnie prowadzi do niedoszacowania korzystnego wpływu PMAB. W alternatywnym źródle dany spadek użyteczności z tytułu progresji z I do II linii wynosił aż 0,2 (wartość uwzględniona w analizie wrażliwości)
- Koszty terapii naliczono zgodnie z obowiązującymi cenami urzędowymi leków. Dla terapii nier refundowanych w Polsce, stosowanych w II linii w badaniu PRIME, przyjęto, że wydatki z tytułu terapii obciążają płatnika publicznego, a nie pacjentów.
- Koszty zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianych interwencji naliczone zostały jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia. Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem kolejnych linii terapii. Niemniej jednak koszty zdarzeń niepożądanych nie stanowią istotnej składowej kosztów całkowitych, wobec czego nie mają znaczącego wpływu na wyniki w zakresie opłacalności.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej wyszczególniono kluczowe założenia wykorzystane przez autorów AE wnioskodawcy:

- Rozwój mCRC modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu markowa, w którym długość cyklu wynosi 2 tygodnie.
- Horyzont czasowy analizy wynosi 20 lat (horyzont dożywności, biorąc pod uwagę specyfikę rozważanej jednostki chorobowej).
- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z mCRC z potwierdzonym prawidłowym stanem genu KRAS, wcześniej nieleczeni z powodu mCRC.
- Dawkowanie ocenianych leków ustalone zostało na podstawie protokołu badania PRIME. Dawkowanie to jest zgodne z projektem programu lekowego dla I linii leczenia mCRC panitumumabem oraz obowiązującego programu lekowego leczenia mCRC powyżej II linii: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”.
- W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów poddawanych terapii I linii uwzględniono możliwość stosowania kolejnych linii leczenia.
- Przyjęto zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, że próg opłacalności wynosi 130 002 PLN.
- Dane dotyczące masy ciała pacjentów zaczerpnięto z badania PRIME.

- Średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto na poziomie 1,80 m² na podstawie danych GUS o średnim wzroście oraz masy ciała oszacowanej na podstawie badania PRIME.
- Pacjenci włączani do modelu znajdują się w stanie wolnym od progresji i rozpoczynają terapię I linii z wykorzystaniem jednego z uwzględnionych w analizie schematów terapeutycznych – PMAB+FOLFOX lub FOLFOX.
- Pacjenci poddawani są terapii I linii do chwili wystąpienia progresji choroby, zaniku przerzutów umożliwiającego przeprowadzenie zabiegu metastazektomii, lub zgonu. Dodatkowo uwzględniane jest przerywanie terapii I linii z powodu ciężkiej toksyczności leczenia. Pacjenci w takim przypadku pozostają w stanie wolnym od progresji do chwili wystąpienia progresji.
- W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów poddawanych terapii I linii włączana jest terapia II linii – leczenie aktywne lub BSC. Częstość stosowania poszczególnych schematów leczenia ustalona została na podstawie danych z badania PRIME.
- Leczenie aktywne w II linii terapii prowadzone jest do chwili wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
- W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów poddawanych leczeniu aktywnemu w II linii terapii wprowadzana jest terapia BSC.
- Terapia BSC prowadzona jest do chwili wystąpienia zgonu pacjenta.
- Częstość wykonywania metastazektomii (u pacjentów poddawanych terapii I linii) ustalono na podstawie danych z badania PRIME. Założono, że zabieg wykonywany jest 16 tygodni po rozpoczęciu terapii (na podstawie Merck Serono 2009).
- W przypadku, gdy zabieg metastazektomii jest skuteczny pacjenci przenoszeni są do stanu wolnego od choroby i znajdują się w tym stanie do chwili wystąpienia nawrotu choroby. W stanie tym pozostają do chwili wystąpienia zgonu.
- W przypadku, gdy zabieg metastazektomii jest nieskuteczny pacjenci powracają do stanu „wolny od progresji” i pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji (zabieg metastazektomii pozostaje w tym przypadku bez wpływu na przebieg choroby).
- Dane o efektywności ocenianych interwencji (OS i PFS w przypadku ich zastosowania) i ich bezpieczeństwie uzyskano z badania PRIME.
- Prawdopodobieństwa przejść do progresji choroby oraz zgonu dla pacjentów poddawanych terapii I linii wyznaczone są w oparciu o najlepiej dopasowane parametryczne krzywe dla PFS i OS (oddzielnie dla każdej z ocenianych interwencji) wyznaczone na podstawie danych z badania PRIME.
- Prawdopodobieństwa przejść do progresji choroby dla pacjentów poddawanych terapii kolejnych linii wyznaczone są w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia dla PFS, przy założeniu rozkładu wykładniczego, na podstawie danych z badań klinicznych.
- Skuteczność metastazektomii ustalono na podstawie wyników badania PRIME.
- Prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby oraz zgonu po skutecznym zabiegu metastazektomii wyznaczone są w oparciu o najlepiej dopasowane parametryczne krzywe dla PFS i OS wyznaczone na podstawie danych z badania Adam 2004.
- Uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu III i IV związanych ze stosowaniem terapii I linii (i ich wpływ na czas trwania terapii I linii oraz koszty związane z postępowaniem wdrażanym w przypadku ich wystąpienia). Odpowiednie dane zaczerpnięto z badania PRIME.
- Dla terapii pierwszej linii przyjęto średnie wartości użyteczności z okresu od początku badania do progresji (badanie PRIME), odrębnie dla PMAB+FOLFOX i FOLFOX.
- Dla terapii drugiej linii przyjęto przeciętną użyteczność z okresu od początku badania do progresji (badanie Peeters 2010), przyjęto uśrednioną wartość dla PMAB+FOLFIRI i FOLFIRI.
- Dla BSC przyjęto wartość odpowiadającą użyteczności z badania Odom 2010.
- Dla pacjentów po udanej resekcji przyjęto średnią użyteczność stanu wolnego od progresji z badania PRIME.
- Dla nawrotu choroby po resekcji przyjęto użyteczność odpowiadającą średniej użyteczności drugiej linii aktywnego leczenia i BSC.
- Uwzględniono koszty ponoszone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjenta.
- Uwzględniono koszty nabycia leków i ich podania (I i II linia terapii), koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia III/IV, koszty metastazektomii, koszty leczenia u schyłku życia oraz koszty terapii BSC. Koszty jednostkowe leków refundowanych stosowanych w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub w ramach leczenia podtrzymującego przyjęto z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 26 kwietnia 2017 roku (koszty aktualne na dzień składania AWA – przyp. analityka). Koszty jednostkowe świadczeń szpitalnych, ambulatoryjnych i świadczeń opieki paliatywnej właściwych dla poszczególnych stanów modelu określono zgodnie z aktualnymi Zarządzeniami Prezesa NFZ. Zużycie świadczeń w poszczególnych stanach modelu przyjęto

na podstawie publikacji opisujących leczenie pacjentów z nowotworami, odnalezionych danych statystycznych i założeń własnych.

- Koszty leków (PMAB i BEV) przyjęto zgodnie z obowiązującą w październiku 2013 wyceną substancji czynnych finansowanych w ramach PL. Cenę pozostałych substancji (wchodzących w skład schematów chemioterapii) przyjęto na podstawie katalogu chemioterapii z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 26 kwietnia 2017 roku.

W poniższych tabelach zestawiono dane wejściowe wykorzystane w niniejszej analizie farmakoekonomicznej.

Tabela 25. Charakterystyka pacjentów z dzikim genem KRAS w badaniu PRIME – populacja wejściowa

Parametr		PMAB + FOLFOX	FOLFOX
Liczebność grup		325	331
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		62 (27–85)	61 (24–82)
Płeć (odsetek mężczyzn)		67%	62%
Status ECOG (odsetek pacjentów) ^c	0–1	94%	94%
	≥2	6%	5%
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	21%	20%
	2	34%	35%
	≥3	44%	44%
Lokalizacja przerzutów (odsetek pacjentów)	Wątroba	18%	17%
	Wątroba + inna	69%	69%
	Inna niż wątroba	12%	14%
Dziki typ RAS		512/656 (78%)	
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa (odsetek pacjentów)		16%	17%

Tabela 26. Leki stosowane w II linii terapii – założenia analizy

II linia terapii	I linia terapii	
	PMAB + FOLFOX	FOLFOX
Anty-EGFR + FOLFIRI	–	19,4%
BEV + FOLFIRI	16,2%	13,0%
FOLFIRI	38,2%	31,2%
BSC	45,6%	36,4%

Tabela 27. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla terapii kolejnych linii – dane uwzględnione w analizie

Schemat (linia terapii)	Mediana PFS (tygodnie)	Średnia PFS (tygodnie) [*]	Źródło
Anty-EGFR + FOLFIRI (II linia terapii)	25,65	37,01	Przyjęto podobnie jak dla PMAB + FOLFOX z Peeters 2010
BEV + FOLFIRI (II linia terapii)	31,74	45,79	Przyjęto podobnie jak dla BEV + FOLFOX z Giantonio 2007
FOLFIRI (II linia terapii)	16,96	24,47	Przyjęto podobnie jak dla FOLFIRI z Peeters 2010

* - szacowana na podstawie mediany PFS przy założeniu rozkładu wykładniczego

Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych III/IV stopnia

Zdarzenia niepożądane III/IV stopnia	PMAB + FOLFOX	FOLFOX
Neutropenia	42,2%	41,0%
Toksyczność skórna	36,0%	2,1%

Zdarzenia niepożądane III/IV stopnia	PMAB + FOLFOX	FOLFOX
Biegunka	18,3%	8,9%
Toksyczność neurologiczna	16,1%	15,6%
Hipokaliemia	9,9%	4,6%
Zmęczenie	9,3%	3,1%
Mucositis	8,7%	0,6%
Hipomagnezemia	6,2%	0,3%
Zator płucny	2,8%	1,5%
Gorączka neutropeniczna	2,5%	2,1%
Reakcje związane z infuzją	0,6%	0,0%

Tabela 29. Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan zdrowia		Użyteczność	Źródło
Wolny od progresji (średnia do progresji)	PMAB + FOLFOX	0,821	Założenie: Douillard 2010
	FOLFOX	0,811	Założenie: Douillard 2010
Progresja choroby	Kolejne aktywne leczenie	0,782	Peeters 2010
	BSC	0,681	Odom 2010
Resekcja przerzutów	Wolny od choroby	0,817	Założenie; Douillard 2010
	Nawrót choroby	0,731	Założenie; Peeters 2010; Odom 2010

Komentarz Agencji:

Należy zwrócić uwagę na różne wartości użyteczności, w zależności od otrzymywanego leczenia, dla stanu wolny od progresji (stan początkowy modelu). Założenie to budzi wątpliwości analityków Agencji, szczególnie w świetle mniej korzystnego profilu bezpieczeństwa schematu z dodanym panitumumabem. W ramach obliczeń własnych analitycy przeprowadzili obliczenia zakładając jednakową wartość użyteczności tego stanu zdrowia – ujednoczenie użyteczności dla tego stanu zdrowia ma pomijalny wpływ na wyniki analizy (wzrost ICUR o ok 2%).

Tabela 30. Cena za opakowanie produktu leczniczego Vectibix (panitumumab)

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka na cykl	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	RSS –
Vect bix	Panitumumab	6 mg/kg	1 fiolka a 5 ml			
			1 fiolka a 20 ml			

Tabela 31. Koszty terapii wnioskowanej na 1 cykl leczenia

Scenariusz analizy	Założenia scenariusza	Zużycie (fiolki)	Koszt bez RSS leku na 1 cykl	Koszt z RSS leku na 1 cykl
Analiza podstawowa	Z uwzględnieniem wastage (tolerancja 30mg)	4,273		
	Bez uwzględnienia wastage	4,091		
Analiza wrażliwości	Z uwzględnieniem wastage (bez uwzględnienia reguły tolerancji)	4,586		

Tabela 32. Koszty jednego cyklu terapii schematem FOLFOX (I linia leczenia)

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Długość cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień	Koszt leków na 1 cykl		Łączny koszt leków na 1 cykl	
						Bez RSS	Z RSS*	Bez RSS	Z RSS*
FOLFOX	Oksaliplatyna	85 mg/m ²	14	1	1	111,09 PLN	56,91 PLN	284,66 PLN	185,99 PLN
	Folinian wapniowy	200 mg/m ²		2	1	119,29 PLN	81,34 PLN		
	Fluorouracyl	400 mg/m ²		2	1	21,71 PLN	19,10 PLN		
	Fluorouracyl	600 mg/m ²		2	1	32,57 PLN	28,64 PLN		

* - ceny z RSS oszacowano na podstawie danych z portalu IkarPro

Tabela 33. Koszty schematów stosowanych w I linii leczenia przypadające na cykl terapii

Schemat	Element schematu	Koszt na 1 cykl terapii		Koszt łączny na 1 cykl terapii	
		Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
PMAB + FOLFOX	PMAB				
	FOLFOX	284,66 PLN	185,99 PLN		
FOLFOX	FOLFOX	284,66 PLN	185,99 PLN	284,66 PLN	185,99 PLN

Tabela 34. Czas trwania terapii I linii – dane z badania PRIME

Schemat	Średnia liczba cykli terapii
PMAB (terapia PMAB + FOLFOX)	12,42
FOLFOX (terapia PMAB + FOLFOX)	11,16
FOLFOX (terapia FOLFOX)	10,81

Tabela 35. Koszty schematów stosowanych w II linii leczenia przypadające na cykl terapii

Schemat	Element schematu	Koszt na 1 cykl terapii		Łączny koszt na 1 cykl terapii	
		Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	RSS
Anty-EGFR + FOLFIRI	Anty-EGFR (panitumumab)				
	FOLFIRI	684,18 PLN	288,05 PLN		
BEV + FOLFIRI	BEV	10 428,84 PLN	6 310,95 PLN	11 113,02 PLN	6 599,00 PLN
	FOLFIRI	684,18 PLN	288,05 PLN		
FOLFIRI	FOLFIRI	684,18 PLN	288,05 PLN	684,18 PLN	288,05 PLN

Tabela 36. Czas trwania terapii II linii w analizie

Kolejna linia leczenia	Mediana liczby cykli	Średnia liczba cykli	Źródło
Anty-EGFR + FOLFIRI	11,8	17,02	Oszacowane na podstawie mediany liczby cykli leczenia schematem PMAB + FOLFIRI (Peeters 2010) przy założeniu rozkładu wykładniczego
BEV + FOLFIRI	10,0	14,43	Oszacowane na podstawie mediany liczby cykli leczenia schematem BEV + FOLFOX (Giantonio 2007) przy założeniu rozkładu wykładniczego
FOLFIRI	8,0	11,54	Oszacowane na podstawie mediany liczby cykli leczenia FOLFIRI (Peeters 2010) przy założeniu rozkładu wykładniczego

Tabela 37. Koszt diagnostyki w przypadku stosowania panitumumabu w ramach PL

Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia na rok	Koszt na cykl
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (panitumumab)	61,5	52,00 PLN	3 198,00 PLN	122,58 PLN
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	12	52,00 PLN	624,00 PLN	23,92 PLN
Suma			3 822,00 PLN	146,50 PLN

Tabela 38. Okresowa ocena skuteczności chemioterapii – poza PL

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Liczba wizyt w roku	Koszt roczny	Koszt na cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52,00 PLN	6	1 560,00 PLN	59,79 PLN

Tabela 39. Koszty podania chemioterapii

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa/dzień	Cena punktu	Koszt świadczenia/dzień	Koszt podania/cykl
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10	52,00 PLN	520,00 PLN	1 040,00 PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52,00 PLN	468,00 PLN	468,00 PLN

Tabela 40. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane III/IV stopnia	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Neutropenia	1 382,04 PLN	1 382,04 PLN
Toksyczność skórna	335,60 PLN	349,25 PLN
Biegunka	512,67 PLN	516,45 PLN
Toksyczność neurologiczna	316,57 PLN	323,05 PLN
Hipokaliemia	271,00 PLN	285,26 PLN
Zmęczenie	245,76 PLN	245,76 PLN
Mucositis	201,53 PLN	201,53 PLN
Hipomagnezemia	184,98 PLN	184,98 PLN
Zator płucny	4 669,05 PLN	4 669,05 PLN
Gorączka neutropeniczna	1 972,00 PLN	1 994,30 PLN
Reakcje związane z infuzją	1 398,10 PLN	1 398,10 PLN

Tabela 41. Koszty resekcji przerzutów

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Średnia wartość hospitalizacji (2016 rok)	Liczba wystąpień – resekcja przerzutów
G01	5.51.01.0007001	Rozległe zabiegi wątroby	16 494,81 PLN	404
G11	5.51.01.0007011	Kompleksowe zabiegi wątroby	9 814,99 PLN	918
G12	5.51.01.0007012	Duże zabiegi wątroby	3 752,08 PLN	44
G13	5.51.01.0007013	Średnie zabiegi wątroby	2 816,38 PLN	21
G14	5.51.01.0007014	Małe zabiegi wątroby	467,65 PLN	52
D01	5.51.01.0004001	Złożone zabiegi klatki piersiowej	24 106,61 PLN	95
D02	5.51.01.0004002	Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej	16 995,60 PLN	563

D28	5.51.01.0004028	Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	3 857,25 PLN	2349
Średnia			8 287,00 PLN	

Tabela 42. Postępowanie terapeutyczne u schyłku życia pacjenta – koszty opieki hospicyjnej

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	320,86 PLN	3 425 546	56,91%	19	6 096,33 PLN
Świadczenia w hospicjum domowym	51,74 PLN	2 593 766	43,09%	56,2	2 907,76 PLN
Średni koszt			4 722,35 PLN		

Tabela 43. Terapia BSC – koszty na cykl leczenia

Kategoria kosztowa		Koszt na cykl		Odsetek pacjentów
		NFZ	NFZ + pacjent	
Farmakoterapia	Leki przeciwbólowe – podstawowe	58,45 PLN	69,06 PLN	100%
	Leki przeciwbólowe – ból przebijający	927,47 PLN	937,35 PLN	5%%
	Kortykosteroidy	12,66 PLN	23,24 PLN	50%
Średni ważony koszt farmakoterapii		111,16 PLN	127,54 PLN	-
Świadczenia	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*	34,96 PLN	34,96 PLN	50%
	Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy*	74,91 PLN	74,91 PLN	50%
Średni ważony koszt świadczeń		54,93 PLN	54,93 PLN	-
Razem		166,09 PLN	182,48 PLN	-

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ

Parametr	PMAB+FOLFOX	FOLFOX
Koszty całkowite [PLN]	164 316 / [redacted]	72 011 / 60 645
Koszt inkrementalny [PLN]	92 305 / [redacted]	
Efekt [QALY]	2,04	1,64
Efekt inkrementalny [QALY]	0,39	
ICUR [PLN/QALY]	236 007 / [redacted]	

* - wartość bez RSS / z RSS

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie panitumumab w dodatku do schematu FOLFOX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PAMB+FOLFOX vs FOLFOX wyniósł 236 007 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS dla wszystkich uwzględnionych leków) oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531 – 842,41 PLN.
- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555 – 3 369,64 PLN

Oszacowana wartość progowa jest **niższa** od wnioskowanych cen zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

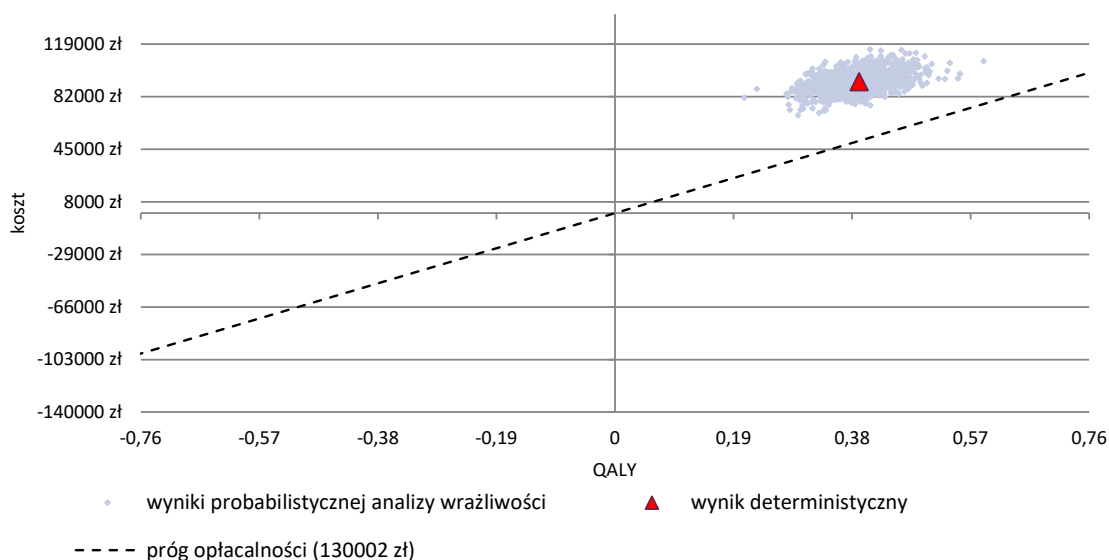
Wyniki analizy wrażliwości zaprezentowane zostaną w ramach perspektywy NFZ (wyniki są praktycznie tożsame perspektywie poszerzonej – NFZ + pacjent), bez uwzględnienia RSS.

Analiza wykresu dla porównania PMAB + FOLFOX vs FOLFOX pozwala stwierdzić, że 0,0% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PMAB+FOLFOX jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FOLFOX. W pierwszej ćwiartce

¹ 130 002 PLN

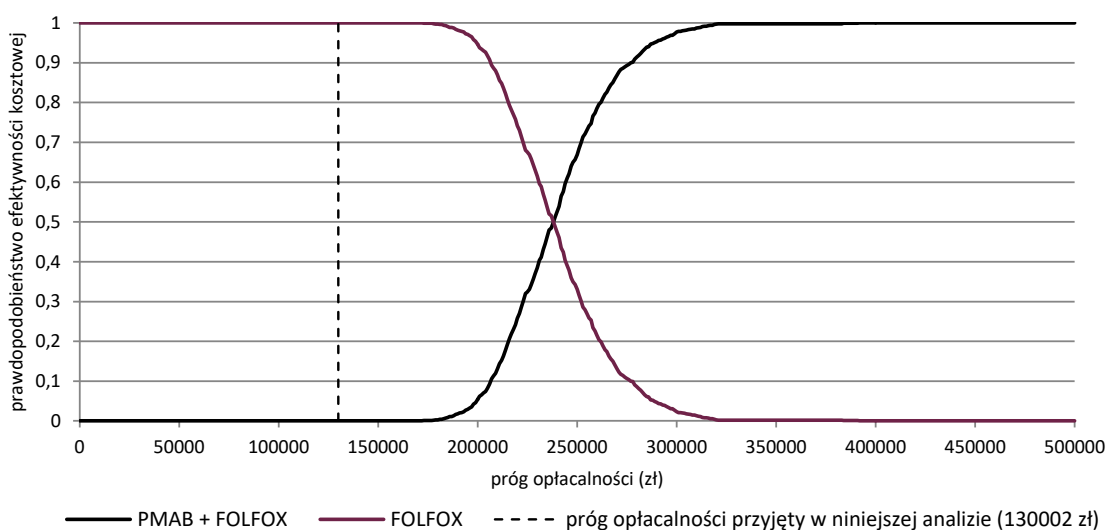
płaszczyzny opłacalności znajduje się 100,0% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PMAB + FOLFOX daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FOLFOX.

Poniżej przedstawiono wyniki PSA na płaszczyźnie opłacalności – przedstawiono wyniki bez uwzględnienia RSS (wyniki z uwzględnieniem RSS są analogiczne, lecz znajdują się niżej na osi X – koszty inkrementalne są niższe).



Rysunek 5. Wyniki PSA dla porównania PMAB+FOLFOX vs FOLFOX bez RSS.

Prawdopodobieństwo opłacalności PMAB+FOLFOX względem FOLFOX dla progów opłacalności od 0 PLN do 500 000 PLN mieści się w zakresie od około 0,0% do około 100,0%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności PMAB + FOLFOX w porównaniu z FOLFOX ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 PLN. Prawdopodobieństwo opłacalności rośnie od wartości progu opłacalności ok. 180 000 PLN i osiąga 100% dla wartości progu opłacalności ok. 330 000 PLN i powyżej. Poniżej przedstawiono krzywą akceptowalności kosztowej



Rysunek 6. Krzywa akceptowalności kosztowej dla porównania PMAB+FOLFOX vs FOLFOX bez RSS.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w jednokierunkowej, deterministycznej analizie wrażliwości.

Tabela 45. Zestawienie parametrów oraz ich wartości uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami
2	Krzywe przeżycia dla PFS i OS – I linia terapii (krzywe Weibull'a)	Krzywe log-logistyczne	Alternatywna metoda prognozowania krzywych PFS i OS o zbliżonym dopasowaniu do danych
3	Odsetek osób stosujących PMAB poddawanych resekcji (12,4%)	20%	Skrajna wartość ustalona na podstawie odsetka pacjentów z 1 przerzutem
4a	Użyteczności (stan wolny od progresji: PMAB + FOLFOX: 0,821, leczenie FOLFOX: 0,811; progresja choroby: aktywne leczenie w kolejnych liniach 0,782, BSC jako dalsze leczenie: 0,681)	Stan wolny od progresji (bez podziału na typ leczenia): 0,817; pozostałe założenia jak w analizie podstawowej	Alternatywne dane i założenia dotyczą użyteczności, ustalone na podstawie przeglądu systematycznego
4b		Stan wolny od progresji: 0,80, progresja choroby: 0,60	
4c		Aktywne leczenie w kolejnych liniach 0,749, BSC jako dalsze leczenie: 0,602	
5a	Średnia liczba fiolek na podanie (Wastage z uwzględnieniem tolerancji: PMAB – 4,273, BEV – 7,794)	Brak wastage (dzielenie fiolek): PMAB – 4,091, BEV – 7,440	Alternatywne założenia dotyczące obliczania zużycia leków
5b		Wastage bez uwzględnienia tolerancji: PMAB – 4,586, BEV – 8,389	
5c	Liczba podań leków (ekstrapolacja poza okres obserwacji w badaniu PRIME)	Wyłącznie dane z okresu objętego obserwacją w badaniu PRIME	Alternatywne założenie dot. Oszacowania liczby podań leków
6a	Koszty ponoszone po zakończeniu terapii I linii (uwzględnione koszty BSC, leczenia u schyłku życia i aktywnego leczenia w II linii terapii)	Nieuwzględnione koszty BSC i leczenia u schyłku życia; uwzględnione koszty aktywnego leczenia w II linii terapii	Celem analizy była ocena wpływu na wyniki kosztów leczenia poza I linią
6b		Nieuwzględnione koszty BSC, leczenia u schyłku życia i aktywnego leczenia w II linii terapii	

Na podstawie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości można stwierdzić, że parametrami mającymi największy wpływ na wyniki analizy są (wyniki przedstawiono dla wariantu bez RSS, z perspektywy NFZ):

- użyteczności stanów zdrowia – przyjmując wartości użyteczności na 0,8 dla stanu wolnego od progresji oraz 0,6 dla progresji choroby (scenariusz 4b) wartość ICUR rośnie do 256 951 PLN/QALY (wzrost o ok. 8,9%). Przyjmując założenia ze scenariusza 4a wartość ICUR rośnie o ok. 2%, natomiast założenia scenariusza 4c skutkują wzrostem ICUR o ok. 6,7%. Należy zauważyć, że zestaw użyteczności uwzględniony w niniejszej analizie generuje wyniki najkorzystniejsze dla wnioskowanej technologii.

- średnia liczba fiolek PMAB i BEV na podanie – przyjmując zużycie 4,586 fiolek PMAB i 8,389 fiolek BEV (zamiast odpowiednio 4,273 i 7,794) wartość ICUR rośnie do poziomu 252 537 PLN/QALY (wzrost o ok. 7%). Przyjmując niższe zużycie leków (brak wastage – 4,091 fiolek PMAB i 7,440 fiolek BEV na każde podanie) wartość ICUR spada o ok. 4%.

- odsetek osób stosujących PMAB poddawanych resekcji – przyjmując odsetek na poziomie 20% (zamiast 12,4%) wartość ICUR spada do poziomu 197 531 PLN/QALY (spadek o ok. 16,3%). Jest to parametr najbardziej wpływający na obniżenie ICUR.

Podsumowując wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wykazały stabilność wnioskowania na podstawie wykorzystanego modelu. Kluczowe niepewności analizy wynikają z wybranego zestawu użyteczności stanów zdrowia, zużycia leków oraz odsetka pacjentów poddawanych resekcji.

Szczegółowe wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 6.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Model bazuje na danych dotyczących szerszej od wnioskowanej populacji – pacjenci bez mutacji KRAS, podczas gdy oprócz mutacji KRAS należy wykluczyć również mutację NRAS i BRAF.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Należy zaznaczyć, że warto byłoby przeprowadzić dodatkowe porównanie z cetuksymabem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dyskontowanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono zarówno deterministyczne jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie odnaleziono błędów w strukturze modelu ani w formułach użytych do przeprowadzenia obliczeń, można zatem uznać, że pod tym względem model jest poprawny.

Wątpliwości analityków budzi przyjęcie w ramach analizy podstawowej różnych wartości użyteczności dla pacjentów włączanych do modelu (0,821 – PMAB+FOLFOX; 0,811 – FOLFOX). Zdaniem Agencji takie zróżnicowanie jest niezasadne – charakterystyka pacjentów w momencie startu modelu powinna być identyczna dla obu porównywanych grup. Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości – różnica ta nie wpływa w znaczny sposób na wyniki (uwzględnienie takich samych użyteczności wejściowych skutkuje ok. 2% wzrostem ICUR).

Autorzy analizy wnioskodawcy jako podstawę obliczeń przyjęli wyniki badania PRIME, a zatem wszystkie ograniczenia tego badania mają zastosowanie w analizie ekonomicznej. Dodatkowe efekty zdrowotne związane ze stosowaniem PMAB względem technologii opcjonalnej oszacowano z wykorzystaniem metody regresji polegającej na ekstrapolacji wyników badania PRIME poza horyzont badania. Brak pełnych danych długookresowych i wynikająca z tego konieczność ekstrapolacji danych wpływa na ograniczenie wiarygodności analizy.

Ograniczeniem przedstawionego modelu jest również brak jednoznacznych danych dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia – parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości i jego wpływ na wyniki analizy był kluczowy.

Ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca stosowanych w kolejnych liniach leczenia schematów leczenia. Zgodnie z AE wnioskodawcy: „(...) żadne inne odnalezione dane) nie umożliwiają precyzyjnej oceny

częstości stosowania poszczególnych schematów w II linii terapii mCRC w Polsce, szczególnie w przypadku stosowania leczenia PMAB w I linii terapii, które nie jest obecnie finansowane ze środków publicznych.”.

Na niepewność wyników wpływa również brak precyzyjnych danych dotyczących odsetka pacjentów poddawanych zabiegom resekcji guza. Parametr ten badano w ramach analizy wrażliwości (miał znaczny wpływ na wyniki analizy), jednak testowano alternatywną jego wartość tylko w grupie PMAB.

Warto również dodać, że w celu bardziej kompleksowej oceny technologii wnioskowanej zasadne byłoby przeprowadzenie porównania z cetuksymabem.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej regresji, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników.

Zaimplementowane do modelu dane dotyczące schematów leczenia II i kolejnej linii terapii mCRC pochodzące z badania PRIME nie odpowiadają standardom praktyki klinicznej stosowanym w Polsce (m. in. uwzględnienie leków z grupy anty-EGFR w ramach II linii leczenia). Możliwe jest również zastosowanie leków z grupy anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab) jako terapii III rzutu w ramach obowiązującego PL (po wcześniejszym zastosowaniu schematów FOLFOX i FOLFIRI). W modelu jednak nie uwzględniono III aktywnej linii leczenia.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili również walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano analizy, w których prezentacja wyników pozwalała na przeprowadzenie porównania wyników uzyskanych na podstawie ocenianego modelu: Dos Santos 2015, Finek 2015, Graham 2014 oraz Rivera 2017. Wszystkie powyższe analizy porównują PMAB+FOLFOX vs. BEV+FOLFOX, zatem możliwe było porównanie tylko wyłącznie wyników QALY dla ramienia PMAB+FOLFOX.

W publikacja Dos Santos 2015 będącą analizą ekonomiczną porównano schemat PMAB+FOLFOX vs. BEV+FOLFOX w leczeniu I linii CRC. Wartości stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 3% dla kosztów i efektów. Wynik uzyskany w publikacji był wyższy niż uzyskany na podstawie niniejszej analizy (2,572 vs 2,060 QALY). Publikacja Dos Santos 2015 dostępna jest jedynie w formie abstraktu, nie ma możliwości określenia przyczyn różnic w wynikach.

W publikacja Finek 2015 porównuje schemat PMAB+FOLFOX vs. BEV+FOLFOX w I linii leczenia. Wartości stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 4% dla kosztów i efektów. Wynik uzyskany w publikacji był wyższy niż uzyskany na podstawie niniejszej analizy (2,752 vs 2,012 QALY). Publikacja Finek 2015 dostępna jest jedynie w języku czeskim (podstawowe informacje zaczerpnięte z abstraktu w języku angielskim), nie ma możliwości określenia przyczyn różnic w wynikach.

W publikacja Graham 2014 porównuje schemat PMAB+FOLFOX vs. BEV+FOLFOX w I linii leczenia. Wartości stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 4% dla kosztów i efektów. Wynik uzyskany w publikacji był wyższy niż uzyskany na podstawie niniejszej analizy (2,68 vs 2,012 QALY). W publikacja Rivera 2017 porównuje schemat PMAB+FOLFOX vs. BEV+FOLFOX w I linii leczenia. Wartości stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 3% dla kosztów i efektów. Wynik uzyskany w publikacji był wyższy niż uzyskany na podstawie niniejszej analizy (2,753 vs 2,060 QALY). W przypadku publikacji Graham 2014 i Riviera 2017 panitumumab podawano w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX-6, zatem różną niż w rozważanej analizie. Nie można stwierdzić czy jest to przyczyną rozbieżności w wynikach. Nie udało się ustalić przyczyn różnic w uzyskanych wynikach.

Podsumowując na podstawie przeprowadzonej walidacji konwergencji można zauważyć, że w każdej z odnalezionych publikacji raportowano wyższe wyniki uzyskane w ramieniu PMAB+FOLFOX w stosunku do wyników uzyskanych w niniejszej AE. Z powodu braku dostępnych danych nie przeprowadzono walidacji wyników dla ramienia FOLFOX. Nie udało się ustalić przyczyn prowadzących do różnicach w wynikach.

Dodatkowo przeprowadzono walidację zewnętrzną, lecz ze względu na brak danych dotyczących bezpośrednio analizowanej populacji uwzględniono publikacje opisujące dane związane z przeżyciem pacjentów z mCRC (stadium IV zaawansowania choroby, stan D wg klasyfikacji Dukesa). Należy mieć na uwadze, że obecność genów RAS bez mutacji może mieć istotny wpływ na długość przeżycia całkowitego. Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia chorych jest czas w jakim rozpoczęto leczenie. Wyniki badań, w których analizowano przeżycie pacjentów w podgrupach wyróżnionych ze względu na lata diagnozy wskazują, że na przestrzeni lat ma miejsce wzrost przeżywalności chorych ze zdiagnozowanym mCRC. Z tego względu w ramach walidacji uwzględniono dane z badań, w których diagnozy u chorych dokonano po roku 2000. Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej nie uwzględniono danych z badań, w których wszyscy pacjenci w I linii terapii byli kwalifikowani do schematów leczenia zawierających bewacyzumab, ze względu na brak refundacji tego leku w I linii terapii. W oparciu o opisane powyżej kryteria finalnie w procesie walidacji zewnętrznej autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili 7 badań (Ahmadi 2015, Lai 2016, Marschner 2015, Razenberg 2016, van Steenbergen 2010, Wong 2016 i Tomita 2016). Dane ze wszystkich publikacji, za wyjątkiem van Steenbergen 2010 oraz Lai 2016 zostały odczytane z wykresów.

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej porównywano roczne i 5-letnie przeżycie (OS) z odnalezionych rejestrów z danymi wprowadzanymi do modelu.

Odnalezione dane z rejestrów nowotworów wskazują na dużą rozbieżność wyników dotyczących rocznych i 5-letnich przeżyć pacjentów z mCRC. Roczne przeżycie waha się od 45%–77,72%, podczas gdy w modelu wartości te wynoszą 71,68% (FOLFOX) lub 76,61% (PMAB+FOLFOX). Należy jednak zauważyć, że najbardziej aktualne dane (pacjenci zdiagnozowani po 2005 roku), z wyjątkiem publikacji Tomita 2016, wskazują na roczne przeżycie wyższe niż 70%, co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy. Trudno określić powód niższego przeżycia pacjentów w publikacji Tomita 2016, należy też zauważyć, że na tle innych badań w publikacji tej jest relatywnie wysokie 5-letnie przeżycie w porównaniu do przeżycia rocznego.

Zakres wyników dotyczących 5-letniego OS raportowanych w odnalezionych badaniach obejmuje przedział od 6% do 21,46%, podczas gdy zgodnie z dopasowanym rozkładem Weibulla dla krzywej przeżycia, w modelu wartości te wynoszą 9,23% (FOLFOX) lub 16,80% (PMAB+FOLFOX). Badanie van Steenbergen 2010 raportuje 5-letnie przeżycie dla 6% pacjentów z stadium IV CRC, pacjenci w tym badaniu zdiagnozowani byli w latach 1989-2006, jest to długi okres czasu, co ze względu na rozwój medycyny może mieć wpływ na niski wynik. Można zatem uznać, że wyniki modelowania dla 5-letniego OS mieszczą się w zakresie wyników przedstawionych w uwzględnionych publikacjach.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analizy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analizy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości przeprowadzili obliczenia zasadne zdaniem Agencji, zatem nie było konieczności wykonywania obliczeń własnych.

Analizy Agencji dokonali jedynie obliczeń uwzględniając jednakowe wartości użyteczności stanów zdrowia dla stanu przed progresją – dla obu ramion przyjęto wartość użyteczności 0,817. Wprowadzenie opisanej zmiany wpływa na wzrost wskaźnika ICUR o około 2%, nie ma więc dużego wpływu na wyniki analizy.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC). Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami KRAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia terapii). Należy zauważyć, że proponowany program lekowy dotyczy pacjentów bez mutacji genów RAS (KRAS i NRAS) oraz BRAF, zatem populacja uwzględniona w modelu ekonomicznym jest szersza od populacji wnioskowanej (uwzględniono populację bez mutacji KRAS).

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Vectibix (panitumumab), stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4, który porównywany był z chemioterapią schematem FOLFOX-4. Na podstawie wyników analizy klinicznej, gdzie wykazano wyższość PMAB+FOLFOX nad FOLFOX, postanowiono przeprowadzić analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Wyniki z obu perspektyw są bardzo zbliżone. W ramach obliczeń uwzględniono dyskontowanie zgodnie z wytycznymi

Agencji. W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem raka jelita grubego, ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjentów. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich. W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia u schyłku życia, koszty terapii BSC.

Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa zaprojektowanego na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego dla produktu Vectibix. Model wykonano w arkuszu MS Excell. Dodatkowo w ramach niniejszego postępowania na zlecenie wnioskodawcy, przeprowadzono dostosowanie modelu do warunków polskich w zakresie kosztów stosowanych substancji czynnych, kosztów podania i monitorowania terapii. Model symulacyjny dla populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego został oparty głównie na wynikach badania PRIME dla populacji pacjentów z dzikim genem KRAS.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkowe, deterministyczne analizy wrażliwości, w ramach, których badano wpływ niepewności parametrów modelu na generowane wyniki.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wykazały stabilność wnioskowania na podstawie wykorzystanego modelu. Kluczowe niepewności analizy wynikają z wybranego zestawu użyteczności stanów zdrowia, zużycia leków oraz odsetka pacjentów poddawanych resekcji.

Na podstawie przeprowadzonej walidacji konwergencji można zauważyć, że w każdej z odnalezionych publikacji raportowano wyższe wyniki uzyskane w ramieniu PMAB+FOLFOX w stosunku do wyników uzyskanych w niniejszej AE. Z powodu braku dostępnych danych nie przeprowadzono walidacji wyników dla ramienia FOLFOX. Nie udało się ustalić przyczyn prowadzących do różnic w wynikach.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej (1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab), bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Wyniki:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie panitumumab w dodatku do schematu FOLFOX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PAMB + FOLFOX vs FOLFOX wyniósł 236 007 PLN/QALY bez RSS (████████ PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii wynosi 0%. W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 100,0% wyników, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PAMB + FOLFOX daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FOLFOX.

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS dla wszystkich uwzględnionych leków) oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531 – 842,41 PLN.
- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555 – 3 369,64 PLN

Oszacowana wartość progowa jest **niższa** od wnioskowanych cen zbytu netto.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki związanych z finansowaniem panitumumabu (preparat Vectibix) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji genów z grupy RAS (typ dziki) oraz BRAF.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

3-letni (od 1 stycznia 2018 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że panitumumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że panitumumab jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej 1096.0, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Wnioskodawca, oprócz wariantu podstawowego BIA, przedstawił również analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące źródła, m.in.:

- Krajowy Rejestr Nowotworów - liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego (rozpoznanie C18-C20 wg klasyfikacji ICD-10);
- europejskie rejestry nowotworów: LP 2012, NCRI 2013, SVOD - odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami odległymi (przerzuty synchroniczne);
- publikacje Banaszekiewicz 2004, Nowicki 2016, Bernstein 2012 i Wille- Jørgensen 2013 - odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami odległymi;

- publikacje Sundermeyer 2005, Yeager 2015, Tran 2011, Hess 2006, Khattak 2012 i Hess 2006 – odsetek pacjentów z mCRC z przerzutami do mózgu;
- publikacje Manfredi 2006 i Van Cutsem 2006 - odsetek pacjentów z mCRC, u których niemożliwe jest przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego;
- baza COSMIC, publikacje De Rock 2006, Śliwczyński 2011, Trzeciak 2000, Douillard 2010, Schwartzberg 2014 – odsetki pacjentów z mCRC z mutacjami KRAS, NRAS lub BRAF;
- publikacja Krzemieniecki 2009 i dane NFZ - odsetek pacjentów z mCRC, u których można zastosować chemioterapię;
- badania ankietowe z 2008 roku – odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia w ramach I linii leczenia, odsetek pacjentów z dobrą sprawnością ogólną i brakiem przeciwwskazań do terapii skojarzonej;

Poniżej przedstawiono tabelę z danymi wejściowymi w zakresie populacji docelowej.

Tabela 47. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu w zakresie populacji docelowej

Parametr	Wartość
Roczna liczba chorych z noworozpoznanym rakiem jelita grubego	Prognoza na podstawie danych KRN za 1999-2014
Odsetek chorych z przerzutami synchronicznymi	24,77%
Odsetek chorych z przerzutami metachronicznymi	Od 8% do 1% rocznie w 1–10 roku od diagnozy
Odsetek chorych bez z przerzutów do mózgu	97,55%
Odsetek chorych u których zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego jest niemożliwe	87,63%
Odsetek chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF	51,12%
Odsetek a pacjentów kwalifikująca się do chemioterapii z zastosowaniem schematu FOLFIRI	65,00%
Odsetek pacjentów z dobra sprawnością ogólną i brakiem przeciwwskazań do terapii skojarzonej	

Koszty

Cenę preparatu Vectibix [redacted] Cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN) dla mniejszej fiołki (5 ml) oraz [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN) dla większej (20 ml) – cena za 1 mg preparatu wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN). Zgodnie z zaproponowanym RSS, [redacted]. W przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej cena z RSS wynosi [redacted] PLN. Koszty schematu leczenia FOLFOX (terapia dodana do technologii wnioskowanej i komparator), ustalono na podstawie cen leków z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszt leków;
- koszt podania leków;
- koszt diagnostyki;
- koszt monitorowania terapii;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne ponoszone w ramach programu lekowego oraz chemioterapii.

Przeciętne koszty przypadające na pacjenta leczonego uwzględnionymi w analizie schematami określono w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej.

Wyniki w modelu przedstawiono z wykorzystaniem poniższych założeń:

- Leczenie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego odbywa się w następującej sekwencji: (1) PMAB+FOLFOX, (2) FOLFIRI / BSC;
- Leczenie pacjentów z populacji docelowej poza proponowanym programem odbywa się w następującej sekwencji: (1) FOLFOX, (2) FOLFIRI / BSC, (3) PMAB / BSC, lub (1) FOLFIRI, (2) BEV+FOLFOX / FOLFOX / BSC, (3) PMAB / BSC.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 187	1 216	1 245
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	311	445	574

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]			Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	16,3	46,5	63,7	11,8	33,5	46,0
Koszty sumaryczne	16,3	46,5	63,7	11,8	33,5	46,0
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	30,2	75,1	101,4	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	13,9	28,6	37,6	■	■	■

W ramach wariantu z RSS uwzględniono instrument dzielenia ryzyka dla wszystkich analizowanych leków w ramach rozpatrywanych schematów leczenia. Koszty inkrementalne refundacji preparatu Vectibix z uwzględnieniem RSS są większe niż bez uwzględnienia RSS ze względu na duże różnice między cenami z RSS i bez RSS dla leków w ramach analizowanych schematów leczenia w porównaniu z różnicą między ceną z RSS i bez RSS dla wnioskowanej technologii (w wariantcie z RSS leki inne niż wnioskowana technologia są o ok 35-63% tańsze niż w wariantcie bez RSS, podczas gdy ta różnica dla panitumumabu wynosi ■■■■■).

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) bez uwzględnienia RSS objęcie refundacją preparatu Vectibix (panitumumab) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie 13,9 mln PLN, 28,6 mln PLN i 37,6 mln PLN, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno ■■■■ mln PLN, ■■■■ mln PLN i ■■■■ mln PLN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Dane wykorzystane do oszacowania rozpowszechnienia PMAB pochodzą z Opolskiego Centrum Onkologii i obejmują liczbę pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych w okresie od lipca 2012 roku do czerwca 2013 roku, tj. <u>w trakcie pierwszego roku obowiązywania programu lekowego dla mCRC</u> (w ramach tego PL inhibitory EGFR mogą być stosowane od 3 linii leczenia). Na podstawie powyższych danych wnioskodawca oszacował, że docelowy poziom rozpowszechnienia PMAB w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wyniesie 46,09%. Wnioskodawca przyjął bez uzasadnienia, że pułap ten zostanie osiągnięty w trzecim roku realizacji programu lekowego (rozpowszechnienie dla pierwszych dwóch lat działania wnioskowanego PL określono w oparciu o wzrost liczby sprzedanych jednostek PMAB w ramach PL dla mCRC w okresie lipiec 2012 – czerwiec 2015). Zdaniem Agencji, zaimplementowanie wartości rozpowszechnienia PMAB raportowanego w pierwszym roku funkcjonowania obowiązującego PL dla mCRC do modelu BIA jako wartość rozpowszechnienia PMAB w trzecim roku realizacji wnioskowanego PL jest podejściem niewłaściwymi i zaniża wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii. Stosowną korektę tych obliczeń wprowadzono w ramach obliczeń własnych (Rozdz. 6.3.3).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Populację docelową wnioskodawca określił na podstawie danych epidemiologicznych. Dane sprzedażowe NFZ zostały wykorzystane jedynie w obliczeniach rozpowszechnienia wnioskowanej technologii. W celu wyznaczenia liczby pacjentów włączonych do programu leczenia mCRC w pierwszych dwóch latach wykorzystano liczbę sprzedanych jednostek PMAB w pierwszych trzech latach refundacji w III i IV linii leczenia mCRC. Dane sprzedażowe NFZ otrzymane przez Agencję wskazują, że wzrost sprzedaży PMAB w latach 2014 i 2015 jest zbliżony do wzrostu sprzedaży w tych latach uwzględniony w modelu BIA wnioskodawcy. Dane NFZ nie umożliwiły jednak dokładnej weryfikacji obliczeń wnioskodawcy w zakresie rozpowszechnienia wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Ujęta we wniosku roczna wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją pokrywa zapotrzebowanie na lek w analizowanym horyzoncie BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Vectibix będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 1.7 BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie liczby chorych z przerzutami synchronicznymi; liczby chorych bez przerzutów do mózgu; liczby chorych, u których zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego jest niemożliwe; liczby chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF; liczby pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii z zastosowaniem schematu FOLFIRI; terapii zastępowanych przez PMAB+FOLFOX; rozpowszechnienia PMAB, średniej liczby fiolek na podanie,

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W powyższym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości za wyjątkiem błędu w oszacowaniu przerzutów metachronicznych. W wariancie podstawowym analizy wnioskodawca przyjął wartości stałych krzywej trendu dla danych norweskich z 2004-2006 r. ($a=0,08$ i $b=-015$), które stanowią wariant minimalny analizy. Zgodnie z opisem BIA wariant podstawowy powinien obejmować wartości stałych krzywej trendu dla danych norweskich z 2001-2003 r. ($a=0,10$ i $b=-0,17$). W ten sposób wnioskodawca zaniżył liczebność populacji docelowej i tym samym nie doszacował inkrementalnych wydatków płatnika na finansowanie wnioskowanej technologii. Agencja wprowadziła stosowną korektę do modelu BIA w ramach obliczeń własnych (Rozdział 6.3.3).

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości. Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących parametrów: liczba chorych z przerzutami synchronicznymi; liczba chorych bez przerzutów do mózgu; liczba chorych, u których zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego jest niemożliwe; liczba chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF; liczba pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii z zastosowaniem schematu FOLFIRI; terapia zastępowana przez PMAB + FOLFOX; rozpowszechnienie PMAB, średnia liczba fiolek na podanie.

Największe wątpliwości Agencji budzi oszacowanie wartości parametru dla rozpowszechnienia PMAB w populacji docelowej. Dane wykorzystane do oszacowania tego parametru pochodzą z Opolskiego Centrum Onkologii i obejmują liczbę pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych w okresie od lipca 2012 roku do czerwca 2013 roku, tj. w trakcie pierwszego roku obowiązywania programu lekowego dla mCRC (w ramach PL inhibitory EGFR mogą być stosowane od 3 linii leczenia). Na podstawie powyższych danych wnioskodawca oszacował, że docelowy poziom rozpowszechnienia PMAB w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wyniesie 46,09%. Wnioskodawca arbitralnie założył, że pułap ten osiągnięty będzie dopiero w trzecim roku realizacji programu lekowego, a rozpowszechnienie dla pierwszych dwóch lat działania wnioskowanego PL określił na podstawie wzrostu liczby sprzedanych jednostek PMAB w okresie lipiec 2012 – czerwiec 2015. Zdaniem Agencji, zaimplementowanie do modelu BIA wartości dla rozpowszechnienia PMAB raportowanego w pierwszym roku funkcjonowania obowiązującego PL dla mCRC jako wartości dla rozpowszechnienia PMAB w trzecim roku realizacji wnioskowanego PL jest podejściem niewłaściwym i zaniża wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii. Stosowną korektę tych kalkulacji wprowadzono w ramach obliczeń własnych (Rozdz. 6.3.3). Niepewność omawianego parametru związana jest również z tym, że w ocenie możliwego rozpowszechnienia analizowanej terapii wykorzystano informacje o skali rozpowszechnienia inhibitorów anty-EGFR w III/IV linii chemioterapii pochodzące tylko z jednego ośrodka - Opolskiego Centrum Onkologii, który obejmował niewielką liczbę pacjentów. Zgodnie z analizą wrażliwości, zmiany w rozpowszechnieniu PMAB mają największy wpływ na inkrementalne wydatki płatnika, dlatego też niepewność w obrębie tego parametru stanowi istotne ograniczenie analizy. Ankietowany przez Agencję Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. Maciej Krzakowski, oszacował rozpowszechnienie dla poszczególnych interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Rozpowszechnienie interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oszacowane przez KK w dziedzinie onkologii klinicznej

Interwencja	2018 r.	2019 r.	2020 r.
Panitumumab+ FOLFOX-4	25%	35%	35%
FOLFOX-4	20%	10%	10%
Cetuksymab + FOLFIRI	25%	30%	30%
FOLFIRI	25%	15%	15%
CAPOX	5%	10%	10%
SUMA	100%	100%	100%

Jak wskazują powyższe dane, rozpowszechnienie PMAB + FOLFOX-4 w kolejnych latach refundacji wnioskowanego PL wyniesie 25%, 35% i 35% przy założeniu, że pozostałe udziały mają FOLFIRI w i bez skojarzenia z CET oraz schematy FOLFOX i CAPOX. Zgodnie z obliczeniami BIA wnioskodawcy

analogiczne rozpowszechnienie PMAB wynosi ok 26%, 37% i 46% w I, II i III roku refundacji, przy czym model wnioskodawcy nie uwzględnia refundacji CET, a w obrębie terapii anty-EGFR zakłada stuprocentowe przejęcie udziałów przez PMAB. Korekta oszacowań eksperta poprzez wykluczenie schematu CET+FOLFIRI oraz uwzględnienie założenia z analizy BIA wnioskodawcy, tj. potencjalne udziały CET są w całości po stronie PMAB, spowodowałyby podniesienie wartości rozpowszechnienia PMAB do 50% w pierwszym roku oraz do 65% w drugim i trzecim roku refundacji – są to wartości wyższe niż wariant maksymalny testowany w analizie wrażliwości. Należy jednak zwrócić uwagę, iż rozpatrywany przez wnioskodawcę scenariusz BIA bez schematu leczenia z CET jest mało prawdopodobny, ponieważ w aktualnie obowiązującym PL B.4.: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20), CET może być stosowany w przedmiotowym wskazaniu. W związku z powyższym, Agencja oszacowała udziały CET i PMAB na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: C18, C19 i C20, w rozbiciu na poszczególne substancje czynne (CET, BEV i PMAB), leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w latach 2012-2016. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: C18, C19 i C20, w rozbiciu na poszczególne substancje czynne (CET, BEV i PMAB), leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.

	2012	2013	2014	2015	2016
Wszystkie leki biologiczne					
PMAB	225 (36%)	479 (35%)	573 (32%)	684 (33%)	739 (32%)
BEV	187 (30%)	543 (39%)	902 (50%)	1068 (52%)	1236 (54%)
CET	206 (33%)	358 (26%)	335 (19%)	305 (15%)	334 (14%)
Suma	618	1380	1810	2057	2309
Anty-EGFR					
PMAB	225 (52%)	479 (57%)	573 (63%)	684 (69%)	739 (69%)
CET	206 (48%)	358 (43%)	335 (37%)	305 (31%)	334 (31%)
Suma	431	837	908	989	1073

Zgodnie z wówczas obowiązującym programem lekowym, inhibitory EGFR mogły być stosowane dopiero od 3 linii leczenia. Ponieważ wnioskodawca nie uwzględnił w analizach konkurencji między PMAB i CET, Agencja postanowiła wprowadzić korektę udziałów przy następujących założeniach:

- PMAB i CET finansowane w ramach wnioskowanego PL w scenariuszu nowym w zakresie tych samych wskazań;
- Udziały interwencji anty-EGFR w I linii leczenia mCRC są takie same jak w III linii leczenia;
- Łączny udział PMAB i CET w pierwszym roku refundacji na poziomie ok 46 % (na podstawie danych z Opolskiego Centrum Onkologii z okresu od lipca 2012 roku do czerwca 2013), w drugim – ok 64% (na podstawie wzrostu sprzedanych opakowań względem roku poprzedniego po dwóch latach funkcjonowania programu lekowego B.4), w trzecim – 81% (na podstawie wzrostu sprzedanych opakowań względem roku poprzedniego po trzech latach funkcjonowania programu lekowego B.4);
- Stosunek udziału PMAB do CET w poszczególnych latach horyzontu czasowego niniejszej analizy na podstawie danych NFZ za lata 2013-2015 dotyczących programu lekowego B.4 (stosunek udziałów obliczono tylko w zakresie terapii anty-EGFR, gdzie CET i PMAB stanowią 100%) (Tabela 52). Ze względu na datę uruchomienia PL (lipiec 2012) wartość udziałów w pierwszym roku funkcjonowania wnioskowanego PL zaczerpnięto z danych NFZ za rok 2013;
- Proporcjonalne zastępowanie aktualnie stosowanych schematów przez schematy rozpoczynające się od schematu PMAB+FOLFOX i CET+FOLFIRI;

Przy uwzględnieniu powyższych założeń udziały poszczególnych schematów przyjmują następujące wartości:

Tabela 53. Dane na temat rozpowszechnienia leków w scenariuszu istniejącym i nowym przy uwzględnieniu refundacji CET

Scenariusz		PMAB + FOLFOX	FOLFOX	CET + FOLFIRI	FOLFIRI	CAPOX
Istniejący		0,00%	50,00%	0,00%	50,00%	0,00%
Nowy	I rok	26,27%	27,17%	19,39%	27,17%	0,00%
	II rok	40,54%	17,83%	23,81%	17,83%	0,00%

	III rok	55,90%	9,50%	25,11%	9,50%	0,00%
--	----------------	--------	-------	--------	-------	-------

Model wnioskodawcy zakłada, że PMAB + FOLFOX przejmie 100% udziałów leczenia anty-EGFR we wnioskowanej populacji. Powyższa tabela przedstawia wariant bardziej realny, gdyż uwzględnia zmianę sytuacji refundacyjnej w omawianym leczeniu (refundacja schematu CET + FOLFIRI) i uwzględnia korektę błędu przy oszacowaniu rozpowszechnienia PMAB na podstawie danych z OCO (uzasadnienie dla korekty przedstawiono na początku rozdziału). Należy podkreślić, że wartości rozpowszechnienia PMAB przy uwzględnieniu powyższych założeń są niższe niż wariant maksymalny testowany w analizie wrażliwości oraz wyższe, za wyjątkiem I roku refundacji, niż sugeruje to wariant podstawowy analizy. Choć podejście zakładające brak konkurencji ze strony CET ma charakter konserwatywny, to testowane przez wnioskodawcę wartości rozpowszechnienia w ramach tego podejścia mogą być niedoszacowane, na co wskazuje opinia KK i dane NFZ. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że szacowanie rozpowszechnienia PMAB w I linii leczenia mCRC na podstawie danych dla III linii leczenia tej choroby ma znaczne ograniczenia, na co wskazuje wnioskodawca w swoich analizach: „(...) wydaje się, że rozpowszechnienie innowacyjnych terapii w II/IV linii powinno być wyższe niż ich rozpowszechnienie w I linii leczenia, gdy zakres dostępnych opcji jest jeszcze stosunkowo szeroki” oraz „Przy założeniu zachowania obecnego statusu refundacyjnego panitumumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardową chemioterapią, zastosowanie w I linii leczenia panitumumabu wyklucza możliwość zastosowania któregoś z innowacyjnych leków na dalszym etapie leczenia. Obawa przed zamknięciem drogi do nowych leków w przypadku niepowodzenia leczenia I rzutu może ograniczać skalę zastosowania panitumumabu w populacji docelowej”.

Przy obliczaniu liczby polskich pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące pacjentów norweskich zdiagnozowanych w okresie 2001–2003. Jak twierdzi wnioskodawca, jest to założenie konserwatywne, ponieważ bardziej aktualne dane z tego kraju (pacjenci zdiagnozowani w latach 2004–2006) wskazują, że odsetek osób, u których rozwija się postać uogólniona nowotworu jest niższy (19% vs 24% po pięciu latach). Należy jednak mieć na uwadze, że oszacowania opierają się na danych norweskich, do których dopasowano krzywą logarytmiczną w celu prognozowania przerzutów zdiagnozowanych po 5 latach od rozpoznania nowotworu. Nie można jednak wykluczyć, że przy uwzględnieniu uwarunkowań polskiej opieki zdrowotnej omawiana krzywa miałaby charakter liniowy czy wykładniczy, np. ze względu na prawdopodobnie wyższe ryzyko rozwinięcia przerzutów w Polsce niż w Norwegii. Parametr ten jest testowany w analizie wrażliwości i ma dość istotny wpływ na wydatki inkrementalne NFZ.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, pacjenci z mCRC przeżywają przeciętnie 2-3 lata. Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że w 3-letnim okresie prognozy wpływu na budżet przeciętny pacjent z rakiem jelita grubego otrzyma więcej niż jedną linię terapii, co zostało uwzględnione w analizie BIA wnioskodawcy. W III linii leczenia nie uwzględniono jednak CET, pomimo że jest refundowany w tym wskazaniu w ramach obowiązującego PL. Zdaniem wnioskodawcy, uwzględnienie w tej linii leczenia wyłącznie PMAB jest podejściem „upraszczającym i konserwatywnym”. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, CET jest tańszy od PMAB, co przy uwzględnieniu CET w III linii leczenia bardziej redukuje koszty w scenariuszu nowym (wzrost udziałów CET względem PMAB w III linii ze względu na zastosowanie PMAB w I linii) i tym samym obniża wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii. Założenia modelu BIA powinny być zgodne z aktualną sytuacją refundacyjną na stan sprzed złożenia wniosku, dlatego zdaniem Agencji takie podejście wnioskodawcy jest nieuprawnione, nie stanowi jednak istotnego ograniczenia analizy.

Ograniczenia wskazane w analizie BIA wnioskodawcy:

- „Koszty prowadzenia terapii z zastosowaniem panitumumabu i jego komparatorów w przebiegu leczenia określono na podstawie analizy ekonomicznej, z tego powodu wszystkie ograniczenia tej analizy są również ograniczeniami niniejszego opracowania.
- Liczba pacjentów zdiagnozowanych z rozpoznaniem raka jelita grubego określona została na podstawie raportów KRN. Choć wydaje się, że w odniesieniu do zapadalności na nowotwory w Polsce jest to źródło o najwyższej wiarygodności, należy mieć na uwadze, że dane NFZ opisywane w kilku publikacjach wskazują na rozbieżne (zarówno niższe, jak i wyższe) wskaźniki zapadalności na raka jelita grubego. Nie udało się ustalić przyczyn tych rozbieżności.
- Odsetek pacjentów, u których nowotwory diagnozowane są w stadium przerzutowym określono na podstawie rejestrów europejskich. Raporty KRN nie obejmują stadiów progresji choroby. Odnaleziono dwie publikacje dotyczące występowania przerzutów dla populacji polskiej. Jedne z nich dotyczą chorych poddawanych interwencji chirurgicznej, a więc populacji różnej od populacji ogólnej osób z diagnozą raka jelita grubego (Banaszkiwicz 2004). Publikacja Nowicki 2016 jest natomiast opisem wyników badania przesiewowego w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego za pomocą kolonoskopii (dane dotyczą jedynie 63 osób). Wartości w polskich publikacjach są rozbieżne, od 15,9% do 31,7%. Zostały one rozważone w ramach analiz wrażliwości.

- Ryzyko rozwoju przerzutów metachronicznych zostało określone na podstawie publikacji Berstein 2012, w której opisane zostały dane o progresji choroby wśród pacjentów z rakiem odbytnicy zarejestrowanych w norweskim rejestrze nowotworów. Wykorzystanie tych danych wymagało przyjęcia upraszczających założeń o zbliżonym ryzyku rozwoju przerzutów u wszystkich pacjentów z rakiem dowolnego odcinka jelita grubego oraz o podobnym ryzyku uogólnienia nowotworu u pacjentów w Polsce i Norwegii.
- W analizie przyjęto, że ok. połowa pacjentów stosujących chemioterapię to osoby z odpowiednio wysokim poziomem sprawności i dobrymi wynikami badań klinicznych (morfologia, wskaźniki czynności wątroby i nerek), by można było u nich zastosować panitumumab zgodnie z kryteriami kwalifikacji określonymi w projekcie programu lekowego. Odniesieniem dla tego parametru była liczba pacjentów stosujących chemioterapię skojarzoną z oksaliplatyną lub irynotekaniem w badaniu ankietowym z roku 2008 (rozdział 2.5.6). Zgodnie z wytycznymi (patrz analiza problemu decyzyjnego) schematy skojarzone oksaliplatyny lub irynotekanu z fluoropirymidyną są leczeniem z wyboru u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej i bez przeciwwskazań do podania poszczególnych substancji czynnych. Zastosowanie chemioterapii w uproszczonym schemacie (np. sam fluorouracyl z folinianem wapna lub kapecytabina) jest zalecane tylko u pacjentów w gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do irynotekanu lub oksaliplatyny. Mimo zbieżności wskazań obecnie dostępnych schematów skojarzonych i schematu z panitumumabem nie można wykluczyć, że kryteria programu lekowego są bardziej restrykcyjne niż obecnie stosowane reguły kwalifikacji do leczenia skojarzonego (możliwość przeszacowania populacji) lub że odsetek pacjentów leczonych terapią skojarzoną jest obecnie wyższy niż w roku 2008 (możliwość niedoszacowania populacji).
- Ocena rozpowszechnienia terapii w populacji docelowej obarczona jest znaczną niepewnością. Dostępne dane pozwalają jedynie na oszacowanie maksymalnego pułapu rozpowszechnienia (dane dla rozpowszechnienia inhibitorów EGFR w III/IV linii chemioterapii), przy czym ze względu na niewielką populację w oparciu o którą przeprowadzono obliczenia, mają one ograniczoną wiarygodność. W I linii założono identyczne rozpowszechnienie PMAB co anty-EGFR w III/IV linii terapii, wydaje się jednak, że o wdrożeniu terapii w I linii decydują inne względy (m.in. większe możliwości terapeutyczne) niż wybór terapii III/IV linii.
- W analizie nie uwzględniono refundacji cetuksymabu w I linii chemioterapii, należy się jednak spodziewać, że dla obu leków z grupy inhibitorów EGFR decyzje refundacyjne mogą być wydane w tym samym lub nieodległym momencie. W obecnym programie lekowym leki te mają równorzędną pozycję (III linia chemioterapii)."

6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]			Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	13,9	28,6	37,6	■	■	■
Liczba chorych z przerzutami synchronicznymi -15,87% / 31,70%						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	10,8 / 16,3	22,2 / 33,5	29,2 / 44,2	■	■	■
Liczba chorych bez przerzutów do mózgu - 94,85% / 99,29%						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	13,5 / 14,1	27,8 / 29,1	36,6 / 38,3	■	■	■
Liczba chorych u których zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego jest niemożliwe - 85,00%						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	13,5	27,7	36,5	■	■	■
Liczba chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF - 31,01% / 61,72%						

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]			Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	8,4 / 16,8	17,3 / 34,5	22,8 / 45,4			
Liczba pacjentów kwalifikująca się do chemioterapii z zastosowaniem schematu FOLFIRI - 56,30%						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	12,0	24,7	32,6			
Terapie zastępowane przez PMAB + FOLFOX - 25% (FOLFOX), 25% (CAPOX), 50% (FOLFIRI)						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	14,0	28,7	37,9			
Rozpowszechnienie PMAB – 16,23% (2018), 26,62% (2019), 36,09 (2020) / 36,23% (2018), 46,62% (2019), 56,09% (2020)						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	8,6 / 19,2	19,8 / 37,3	28,8 / 46,4			
Średnia liczba fiolek na podanie - PMAB – 4,091, BEV – 7,440 / PMAB – 4,586, BEV – 8,389						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	13,3 / 14,9	27,2 / 30,9	35,8 / 40,8			

Największy wpływ na wydatki płatnika ma wariant w zakresie rozpowszechnienia PMAB w populacji docelowej. Zakładając, że odsetek pacjentów stosujących PMAB w I linii leczenia będzie w każdym roku funkcjonowania PL o 10 punktów procentowych niższy/wyższy niż w wariancie podstawowym, całkowite wydatki inkrementalne zmniejszają/zwiększają się o ok. 38%, 31% oraz 23% w kolejnych latach analizy. Znaczną wrażliwością charakteryzuje się także parametr dotyczący odsetka chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF. W przypadku maksymalnej wartości tego parametru wydatki inkrementalne zwiększają się o ok. 20% w każdym roku analizy, natomiast uwzględnienie minimalnej wartości zmniejsza wydatki inkrementalne o ok. 39% w każdym roku horyzontu czasowego BIA. Dość istotny wpływ na wyniki ma wariant odnoszący się do liczby chorych z przerzutami synchronicznymi: w scenariuszu maksymalnym wydatki inkrementalne są o ok 17% większe niż w analizie podstawowej, a w scenariuszu minimalnym - o ok. 22% mniejsze.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja zidentyfikowała niepewności oszacowań w ramach analizy BIA wnioskodawcy, które wymagały weryfikacji z uwzględnieniem obliczeń własnych. Założenia i wyniki obliczeń własnych przedstawiono poniżej (wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ):

1. Wartości stałe krzywej trendu dla danych norweskich z 2001-2003 r. ($a=0,10$ i $b=-0,17$) przy obliczaniu liczby polskich pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne.

Wyniki: w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii wynoszą 15,2 mln PLN, 31,4 mln PLN i 41,3 mln PLN, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji, a przy uwzględnieniu RSS – [] mln PLN, [] mln PLN i [] mln PLN. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 9%.

2. Udział PMAB w pierwszym roku refundacji na poziomie ok 46 % (na podstawie danych z Opolskiego Centrum Onkologii z okresu od lipca 2012 roku do czerwca 2013), w drugim – ok 64% (w oparciu o wzrost sprzedanych opakowań względem roku poprzedniego po dwóch latach funkcjonowania programu lekowego B.4 – dane z okresu 07.13-06.14), w trzecim – ok 81% (w oparciu o wzrost sprzedanych opakowań względem roku poprzedniego po trzech latach funkcjonowania programu lekowego B.4 - dane z okresu 07.14-06.15).

Wyniki: w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii wynoszą 24,4 mln PLN, 50,2 mln PLN i 66,2 mln PLN, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji, a przy uwzględnieniu RSS – [] mln PLN, [] mln PLN i [] mln PLN. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 75%.

Komentarz Agencji

Wariant ten można uznać za mało prawdopodobny z uwagi na zmianę w sytuacji refundacyjnej dla wnioskowanego PL. Bardziej realny jest wariant uwzględniający podział udziałów w rynku między PMAB i CET oraz korektę błędów przy oszacowaniu rozpowszechnienia PMAB na podstawie danych z Opolskiego Centrum Onkologii. W modelu BIA wnioskodawcy rozpowszechnienie PMAB raportowane w pierwszym roku funkcjonowania wcześniej obowiązującego PL dla mCRC (46,09%) zaimplementowano jako wartość dla rozpowszechnienia PMAB w trzecim roku realizacji wnioskowanego PL. Korekta Agencji zakłada, że wartość ta zgodnie z okresem jej raportowania będzie dotyczyć pierwszego roku refundacji wnioskowanego PL, a rozpowszechnienie w kolejnych latach ustalono na podstawie wzrostu sprzedaży opakowań PMAB względem roku poprzedniego, zgodnie z danymi z modelu BIA wnioskodawcy. Według takich założeń rozpowszechnienie dla PMAB wynosi ok 26%, 41% i 56% odpowiednio w I, II i III roku refundacji i mieści się w zakresie maksymalnego wariantu tego parametru testowanego w ramach analizy wrażliwości.

3. Maksymalna liczebność populacji wnioskowanej na podstawie oszacowań KK w dziedzinie onkologii klinicznej. Zdaniem eksperta, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją stanowi około 10% pacjentów z mCRC. Opierając się na danych z KRN wykorzystanych w modelu BIA wnioskodawcy populacja docelowa w tym wariantcie wynosi 1925, 1970 i 2015, odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

Wyniki: w wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii wynoszą 22,5 mln PLN, 46,3 mln PLN i 61,0 mln PLN, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji, a przy uwzględnieniu RSS – [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 62%.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i poszerzonej (NFZ + pacjent), którą można uznać za tożsamą perspektywie NFZ, w 3-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2018 r.). Rozważano następujące scenariusze:

1. scenariusz istniejący – zakłada, że panitumumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
2. scenariusz nowy – zakłada, że panitumumab jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej 1096.0, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab.

Cenę preparatu Vectibix [redacted]

[redacted] Cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN) dla mniejszej fiolki (5 ml) oraz [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN) dla większej (20 ml) – cena za 1 mg preparatu wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN). Zgodnie z zaproponowanym RSS, [redacted]

[redacted]. W przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej cena z RSS wynosi [redacted] PLN. Koszty schematu leczenia FOLFOX (terapia dodana do technologii wnioskowanej i komparator), ustalono na podstawie cen leków z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku. Koszty schematu leczenia FOLFOX (terapia dodana do technologii wnioskowanej i komparator), ustalono na podstawie cen leków z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku. W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono: koszt leków, koszt podania leków, koszt diagnostyki, koszt monitorowania terapii, koszty leczenia działań niepożądanych.

Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

Największe wątpliwości Agencji budzi oszacowanie wartości parametru dla rozpowszechnienia PMAB w populacji docelowej. W modelu BIA wnioskodawcy zaimplementowano wartości dla rozpowszechnienia PMAB w populacji docelowej raportowane przez Opolskiego Centrum Onkologii w pierwszym roku funkcjonowania obowiązującego PL dla mCRC jako wartości dla rozpowszechnienia PMAB w trzecim roku realizacji wnioskowanego PL, co zaniża wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii.

Wiarygodność oszacowań dodatkowo ogranicza fakt, że wykorzystano dane na temat skali rozpowszechnienia inhibitorów anty-EGFR, które dotyczą III/IV linii chemioterapii oraz pochodzą tylko z jednego ośrodka - Opolskiego Centrum Onkologii (OCO), tym samym obejmują niewielką liczbę pacjentów. Zgodnie z analizą wrażliwości, zmiany w rozpowszechnieniu PMAB mają największy wpływ na inkrementalne wydatki płatnika, dlatego też niepewność w obrębie tego parametru stanowi istotne ograniczenie analizy. Zgodnie z opinią KK w dziedzinie onkologii klinicznej, łączne rozpowszechnienie PMAB i CET może wynosić 50% w pierwszym roku oraz 65% w drugim i trzecim roku refundacji – są to wartości wyższe niż wariant maksymalny testowany w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

Rozpatrywany przez wnioskodawcę scenariusz BIA bez schematu leczenia z CET jest mało prawdopodobny, ponieważ aktualnie obowiązujący PL B.4.: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20), dopuszcza stosowanie CET we wnioskowanym wskazaniu. Rozpowszechnienie PMAB przy uwzględnieniu założeń bardziej realnych, tj. zmiany sytuacji refundacyjnej w omawianym leczeniu (refundacja schematu CET+FOLFIRI) oraz korekty błędów przy oszacowaniu rozpowszechnienia PMAB na podstawie danych z OCO, jest niższe niż wariant maksymalny testowany w analizie wrażliwości oraz wyższe, za wyjątkiem I roku refundacji, niż sugeruje to wariant podstawowy analizy. Chociaż podejście zakładające brak konkurencji ze strony CET ma charakter konserwatywny, to testowane przez wnioskodawcę wartości rozpowszechnienia w ramach tego podejścia mogą być niedoszacowane, na co wskazuje opinia KK i dane NFZ. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że szacowanie rozpowszechnienia PMAB w I linii leczenia mCRC na podstawie danych dla III linii leczenia tej choroby ma znaczne ograniczenia, na co wskazuje wnioskodawca w swoich analizach.

Przy obliczaniu liczby polskich pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące pacjentów norweskich zdiagnozowanych w okresie 2001–2003, do których dopasowano krzywą logarytmiczną w celu prognozowania przerzutów zdiagnozowanych po 5 latach od rozpoznania nowotworu. Nie można wykluczyć, że w Polsce może być wyższe ryzyko rozwinięcia przerzutów niż w Norwegii. Parametr ten jest testowany w analizie wrażliwości i ma dość istotny wpływ na wydatki inkrementalne NFZ.

Istnieje prawdopodobieństwo, że w 3-letnim okresie prognozy wpływu na budżet przeciętny pacjent z rakiem jelita grubego otrzyma więcej niż jedną linię terapii, co zostało uwzględnione w analizie BIA wnioskodawcy. W III linii leczenia nie zawarto jednak CET, pomimo że jest refundowany w tym wskazaniu w ramach obowiązującego PL. Zdaniem wnioskodawcy, uwzględnienie w tej linii leczenia wyłącznie PMAB jest podejściem „upraszczającym i konserwatywnym”. Założenia modelu BIA powinny być zgodne z aktualną sytuacją refundacyjną na stan sprzed złożenia wniosku, dlatego zdaniem Agencji takie podejście wnioskodawcy jest nieuprawnione, nie stanowi jednak istotnego ograniczenia analizy. Pozostałe ograniczenia, wskazane przez wnioskodawcę, wymieniono w Rozdziale 6.3.1.

Wyniki

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) bez uwzględnienia RSS objęcie refundacją preparatu Vectibix (panitumumab) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie 13,9 mln PLN, 28,6 mln PLN i 37,6 mln PLN, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno [redacted].

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wydatki płatnika ma wariant w zakresie rozpowszechnienia PMAB w populacji docelowej. Zakładając, że odsetek pacjentów stosujących PMAB w I linii leczenia będzie w każdym roku funkcjonowania PL o 10 punktów procentowych niższy/wyższy niż w wariantcie podstawowym, całkowite wydatki inkrementalne zmniejszają/zwiększają się o ok. 38%, 31% oraz 23% w kolejnych latach analizy. Znaczną wrażliwością charakteryzuje się także parametr dotyczący odsetka chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF. W przypadku maksymalnej wartości tego parametru wydatki inkrementalne zwiększają się o ok. 20% w każdym roku analizy, natomiast uwzględnienie minimalnej wartości zmniejsza wydatki inkrementalne o ok. 39% w każdym roku horyzontu czasowego BIA. Dość istotny wpływ na wyniki ma wariant odnoszący się do liczby chorych z przerzutami synchronicznymi: w scenariuszu maksymalnym wydatki inkrementalne są o ok. 17% większe niż w analizie podstawowej, a w scenariuszu minimalnym - o ok. 22% mniejsze.

Obliczenia własne Agencji:

W ramach obliczeń własnych rozważano następujące warianty (wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ):

1. Wartości stałych krzywej trendu dla danych norweskich z 2001-2003 r. ($a=0,10$ i $b=-0,17$) przy obliczaniu liczby polskich pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 9%.
2. Udział PMAB w pierwszym roku refundacji na poziomie ok 46 % (na podstawie danych z Opolskiego Centrum Onkologii z okresu od lipca 2012 roku do czerwca 2013), w drugim – ok 64% (w oparciu o wzrost sprzedanych opakowań względem roku poprzedniego po dwóch latach funkcjonowania programu lekowego B.4 – dane z okresu 07.13-06.14), w trzecim – ok 81% (w oparciu o wzrost sprzedanych opakowań względem roku poprzedniego po trzech latach funkcjonowania programu lekowego B.4 - dane z okresu 07.14-06.15). Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 75%.
3. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją stanowi około 10% pacjentów z mCRC (dane KK w dziedzinie onkologii klinicznej). Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 62%.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją PMAB w ramach proponowanego programu lekowego. Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania w perspektywie 3 kolejnych lat (analogicznie do BIA, począwszy od 1 stycznia 2018 r.), przyniosą oszczędności pokrywające szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją PMAB.

Wykorzystane przez wnioskodawcę rozwiązanie w zakresie analizy racjonalizacyjnej opiera się na możliwości obniżenia limitu finansowania w następujących grupach limitowych: 1057.0 Cetuximab, 1082.0 Trastuzumabum, 1035.0 Rituximabum, 1102.0 Omalizumabum, 1076.0 Sildenafilum, 1019.0 Fulvestrant, 1053.0 Anagrelidum. Obniżenie limitu finansowania nastąpi w wyniku wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w obrębie tych samych grup limitowych.

Wnioskodawca w oparciu o dane sprzedażowe NFZ przeprowadził prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych w tych grupach na okres marzec 2017–grudzień 2020. Dane sprzedażowe NFZ wnioskodawca uzyskał z serwisu IKAR pro, a prognozy przeprowadzono w oparciu o model regresji najlepiej dopasowany do danych.

W AR rozpatrzono dwa scenariusze:

- istniejący - brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników we wspomnianych grupach limitowych;
- nowy - podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników we wspomnianych grupach limitowych począwszy od 1 stycznia 2018.

Założenia AR:

- wprowadzenie tańszego odpowiednika w programach lekowych spowoduje spadek jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej dokładnie o 25% (zgodnie z ustawą refundacyjną);
- w przypadku grup, gdzie refundowanych jest kilka opakowań leku oryginalnego, cena, która została wzięta pod uwagę do oszacowania maksymalnej ceny pierwszego odpowiednika, będzie naliczana od maksymalnej ceny urzędowej za limitową dawkę dobową leku oryginalnego.

Na podstawie powyższych założeń oraz cen zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnych na dzień złożenia wniosku o refundację, wnioskodawca obliczył nowe ceny za opakowanie dla każdego typu odpłatności tych produktów w scenariuszu nowym. Następnie, posiłkując się obliczonymi cenami dla NFZ w scenariuszu istniejącym i nowym oraz przeprowadzonymi prognozami sprzedaży analizowanych produktów oszacowano oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do analizowanych grup limitowych.

Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego wykazały wydatki inkrementalne na refundację wynoszące ok. [] mln PLN w 2018 r., [] mln PLN w 2019 r. i [] mln PLN w 2020 r. z uwzględnieniem RSS. Według obliczeń autorów AR szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 66,18 mln PLN w 2018 r., 67,52 mln PLN w 2019 r. i 68,63 w 2020 r. Oszacowana kwota przekracza szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii PMAB w ramach wnioskowanego PL w horyzoncie czasowym BIA. Wyniki AR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Wyniki analizy AR, z uwzględnieniem RSS [mln PLN]

	2018	2019	2020
Inkrementalny wynik BIA	[]	[]	[]
Wynik AR	66,18	67,52	68,63
Inkrementalny wynik AR (oszczędności)	[]	[]	[]

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją PMAB w leczeniu pacjentów z mCRC w ramach wnioskowanego PL.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie przedstawili uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vectibix (panitumumab) w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) u pacjentów z genami RAS typu dzikiego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie 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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono 21 września 2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *panitumumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji finansowych, z czego 4 pozytywne (w tym 1 z ograniczeniami), a 2 negatywne. W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę, że w porównaniu do samej chemioterapii (FOLFOX i/lub FOLFIRI) leczenie PMAB w skojarzeniu z chemioterapią ma (1) umiarkowany wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby (korzyść netto z zastosowania tej technologii jest niewielka – NICE 2017) oraz (2) podobny wpływ na jakość życia pacjentów. Toksyczność PMAB ma znaczenie, ale jest łatwa w kontroli. CADTH 2015 rekomenduje finansowanie PMAB w skojarzeniu z chemioterapią pod warunkiem podniesienia użyteczności kosztowej do akceptowalnego poziomu dla populacji z mCRC i genami RAS typu dzikiego leczonych w ramach I linii z przeciwwskazaniami lub nietolerancją bewacyzumabu oraz u chorych, którzy w przeciwnym razie leczeni by byli wyłącznie chemioterapią skojarzoną. Rekomendacje CADTH 2015 i PBAC 2015 porównywały PMAB do innych leków biologicznych stosowanych w omawianym wskazaniu, tj. bewacyzumabu i cetuksymabu. W pierwszym dokumencie stwierdzono brak możliwości wnioskowania na temat korzyści klinicznej netto PMAB + FOLFOX w porównaniu z bewacyzumabem + FOLFOX. W opinii PBAC wskazano, że PMAB nie jest gorszy (non-inferiority) niż cetuksymab przy uwzględnieniu równo skutecznych dawek w warunkach kolejnych linii leczenia. Rekomendacje finansowe AWMSG 2015 i SMC 2012 i 2015 były negatywne ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot posiadający pozwolenie do obrotu.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla PMAB w I linii leczenia mCRC u chorych z genami RAS typu dzikiego

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	<p>Pozytywna NICE rekomenduje PMAB w zakresie zarejestrowanych wskazań jako opcja dla dorosłych z nieleczonym wcześniej mCRC i genami typu dzikiego (wild-type) w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p><u>Uzasadnienie (Summary of appraisal committee's key conclusions)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Według firmy PMAB jest terapią innowacyjną, stanowiącą kolejny krok w postępowaniu z mCRC z uwagi na mechanizm działania, który zapewnia opcję terapeutyczną dla osób z RAS typu dzikiego – subpopulacja o najwyższym prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie; • Populacja z badania klinicznego PRIME różniła się od pacjentów leczonych w praktyce klinicznej w Anglii, np. druga i kolejne linie leczenia wykorzystane w tym badaniu nie są powszechnie dostępne w ramach NHS; • Dane dotyczące przeżycia pochodzące z badania klinicznego są zakłócone poprzez wykorzystanie różnych linii leczenia (>II) w poszczególnych ramionach badania; • Efekt PMAB może być potencjalnie zakłócony poprzez opieranie się na analizach post-hoc; • Prawdziwa skala korzyści wynikająca ze stosowania PMAB jest obarczona niepewnością w zakresie wyników klinicznych i użyteczności kosztowej, ponieważ dowody dla PMAB oparte są na małych zestawach danych; • Metaanaliza sieciowa grupy oceniającej wykazała, że interwencja PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX jest bardziej skuteczna niż sama chemioterapia. Stwierdzono niepewności w odniesieniu do wyników metaanalizy sieciowej oraz zwrócono uwagę na duże przedziały ufności dla miar hazardu względnego; • Zdaniem komisji, model oceny grup w zakresie użyteczności kosztowej odzwierciedlał praktykę kliniczną;

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> • Dopasowanie względem kolejnych linii leczenia stanowiło źródło niepewności. Choć wpływ tych korekt na przeżycie był niewielki, to były one bardziej wiarygodne niż nieskorygowane szacunki (analiza użyteczności kosztowej); • Niepewnością obarczone są różnice w odsetkach resekcji między ramionami badania – rozbieżności uznano za klinicznie niewłaściwe (analiza użyteczności kosztowej); • Wartości użyteczności na podstawie EQ-5D zaczerpnięto z badań klinicznych. Dane jednak nie zostały zestawione z jakimkolwiek dodatkowymi dowodami na korzyści niezwiązanych z QALY; • Pomimo powyższych niepewności uznano, że ICER mieści się w zakresie uznawanym za użyteczny kosztowo dla całej populacji z nieleczonym uprzednio mCRC i genami RAS typu dzikiego; • PMAB w skojarzeniu z chemioterapią uznano za technologię wydłużającą życie w całej wnioskowanej populacji
SMC 2015, 2012	<p>Negatywna (2015) SMC nie rekomenduje stosowania PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia mCRC u dorosłych pacjentów z genami RAS typu dzikiego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Brak złożenia wniosku przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>W 2012 roku SMC wydała negatywną rekomendację dla PMAB + FOLFOX w I linii leczenia pacjentów z mCRC i genami KRAS typu dzikiego, ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.</p>
CADTH 2015	<p>Pozytywna z ograniczeniami CADTH rekomenduje finansowanie PMAB w skojarzeniu z chemioterapią pod warunkiem podniesienia użyteczności kosztowej do akceptowalnego poziomu dla populacji z mCRC i genami RAS typu dzikiego leczonych w ramach I linii z przeciwwskazaniami lub nietolerancją bewacyzumabu oraz u chorych, którzy w przeciwnym razie leczeni by byli wyłącznie chemioterapią skojarzoną. Finansowanie powinno być ograniczone wyłącznie do pacjentów z dobrym stopniem sprawności. Leczenie powinno być kontynuowane do momentu nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korzyść kliniczna netto PMAB + FOLFOX w porównaniu z samym FOLFOX w oparciu o umiarkowaną poprawę w PFS i OS, łatwą do kontrolowania, ale nie bez znaczenia, toksyczność i brak różnic w zakresie jakości życia. • Zapotrzebowanie na bardziej skuteczne opcje terapeutyczne dla pacjentów z przeciwwskazaniem lub nietolerancją bewacyzumabu, którzy w przeciwnym razie leczeni by byli skojarzoną chemioterapią; • Brak rekomendacji dla finansowania PMAB w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia całej populacji mCRC i z genami RAS typu dzikiego, którzy są kandydatami do terapii bewacyzumabem. • Brak możliwości wnioskowania na temat korzyści klinicznej netto PMAB + FOLFOX w porównaniu z bewacyzumabem + FOLFOX. Stwierdzono znaczną niepewność w wynikach dla PFS i OS, jak również znaczącą toksyczność w obrębie skóry związaną z PMAB + FOLFOX w porównaniu z bewacyzumabem + FOLFOX. Ze względu na niepewność korzyści w zakresie przeżycia dla PMAB + FOLFOX oraz niepewność czy występuje niezaspokojona potrzeba biorąc pod uwagę dostępne terapie (bewacyzumab + FOLFOX lub FOLFIRI), uznano, że PMAB + FOLFOX tylko częściowo dostosowuje się do potrzeb pacjenta; • Terapia PMAB + FOLFOX w porównaniu z samym FOLFOX lub bewacyzumabem + FOLFOX nie może być uznana za kosztowo-efektywną w tej populacji.
PBAC 2015, 2014	<p>Pozytywna (2015) PBAC rekomenduje umieszczenie leku PMAB na liście terapii stosowanych w I linii leczenia mCRC u chorych z genami RAS typu dzikiego, na podstawie analizy minimalizacji kosztów z cetuksymabem.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazano, że PMAB nie jest gorszy (non-inferiority) niż cetuksymab przy uwzględnieniu równo skutecznych dawek w warunkach kolejnych linii leczenia; • Względem poprzedniej oceny PMAB w rozpatrywanym wskazaniu nie odnaleziono kolejnych danych klinicznych; <p>W lipcu 2014 roku PBAC odrzucił wniosek ze względu na niepewność w zakresie inkrementalnej korzyści klinicznej nad komparatorami (sama chemioterapia lub chemioterapia plus bewacyzumab). PBAC zalecił porównanie pośrednie PMAB z cetuksymabem.</p>
AWMSG 2015	<p>Negatywna (2015) AWMSG nie rekomenduje stosowania PMAB w skojarzeniu ze schematami FOLFOX lub FOLFIRI w I linii leczenia mCRC u dorosłych pacjentów z genami RAS typu dzikiego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Brak złożenia wniosku przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.</p>
HAS 2014, 2012	<p>Pozytywna (2014) HAS rekomenduje <u>utrzymanie</u> PMAB na liście leków stosowanych w opiece szpitalnej w zarejestrowanym wskazaniu i dawce.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualna korzyść z leczenia: mCRC to poważna i zagrażająca życiu choroba, PMAB to terapia lecznicza specyficzna względem mCRC, współczynnik efektów do zdarzeń niepożądanych jest niewielki, istnieją alternatywne opcje terapeutyczne; • Poprawa aktualnej korzyści z leczenia: modyfikacja wskazania dla preparatu Vectibix do pacjentów

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>z genami RAS (KRAS i NRAS) nie zmieniła poprzedniej oceny Rady Przejrzystości ze względu na brak danych porównawczych w zestawieniu z innymi terapiami biologicznymi wskazanymi dla tych pacjentów w różnych liniach leczenia – w związku z powyższym Vectibix nie wpływa na poprawę aktualnej korzyści z leczenia.</p> <p>W 2012 roku HAS wydał pozytywną rekomendację dla umieszczenia PMAB na liście leków stosowanych w ramach hospitalizacji w zarejestrowanych wskazaniach i dawce.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji		Warunki i ograniczenia refundacji		Instrumenty dzielenia ryzyka	
	5 mg	20 mg	5 mg	20 mg	5 mg	20 mg
Austria	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Belgia	100%	100%	Produkt refundowany w I i III linii leczenia (bez ograniczeń)	Produkt refundowany w I i III lini leczenia (bez ograniczeń)	Nie	Nie
Bulgaria	100%	Brak produktu w obrocie	Produkt refundowany w I linii leczenia (FOLFOX) oraz w II i III linii leczenia (bez ograniczeń)	Brak produktu w obrocie	Nie	Brak produktu w obrocie
Cypr	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Czechy	100%	Brak produktu w obrocie	Produkt reufndowany w I i III linii leczenia	Brak produktu w obrocie	Nie	Brak produktu w obrocie
Dania	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Estonia	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Finlandia	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Francja	100%	100%	Produkt reundowany w I linii leczenia w schemacie FOLFOX oraz w II i III linii leczenia	Produkt refundowany w I linii leczenia w schemacie FOLFOX, oraz w II i III linii leczenia	Nie	Nie
Grecja	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Hiszpania	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Holandia	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Irlandia	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Islandia	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Liechtenstein	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Brak produktu w obrocie
Litwa	Brak produktu w obrocie	Produkt nierefundowany w III linii leczenia	Produkt refundowany w I linii leczenia w schemacie FOLFIRI	Produkt refundowany w I linii leczenia w schemacie FOLFIRI	Nie	Nie
Luksemburg	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Łotwa	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Nie	Nie
Malta	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Nie	Brak produktu w obrocie
Niemcy	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Norwegia	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Portugalia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Nie	Brak produktu w obrocie
Rumunia	100%	100%	Produkt refundowany w I linii leczenia w schemacie FOLFOX i FOLFIRI	Produkt refundowany w I linii leczenia w schemacie FOLFOX i FOLFIRI	Nie	Nie
Słowacja	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Słowenia	100%	Brak produktu w obrocie	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Brak produktu w obrocie
Szwajcaria	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Szwecja	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Węgry	100%	Brak produktu w obrocie	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Brak produktu w obrocie
Wielka Brytania	100%	100%	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Nie	Nie
Włochy	100%	100%	Produkt refundowany w III linii leczenia	Produkt refundowany w III linii leczenia	Nie	nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat Vectibix w dawce 5 mg/ml jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA, a w dawce 20 mg/ml – 22 krajach (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 7 krajach finansowanie PMAB jest ograniczone względem linii leczenia:

- I linia leczenia: Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Litwa, Rumunia;
- II linia leczenia: Bułgaria i Francja;
- III linia leczenia: Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja i Włochy.

W pozostałych krajach nie ma ograniczeń refundacji. W Bułgarii i Francji refundacja w ramach pierwszej linii leczenia obejmuje PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, a na Litwie – w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI; w Rumunii PMAB refundowany jest zarówno w schemacie FOLFOX, jak i FOLFIRI. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.08.2017, znak PLR.4600.809.2017.7.DJ, PLR.4600.808.2017.7.DJ (data wpływu do AOTMiT 22.08.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531;
- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555,

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

Problem zdrowotny

Nowotwory jelita grubego mogą być klasyfikowane do kodów ICD-10: C18 - rak okrężnicy, C19 - rak zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 - rak odbytnicy, C21 - rak odbytu i kanału odbytu (nie dotyczy analizowanego wniosku).

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Klinicznie bywa dzielony na raka okrężnicy i odbytnicy. Rak kanału i brzegu odbytu jest osobną jednostką kliniczną. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza błazkę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a gruczolowym odbytnicy.

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2011 roku standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn. Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Zasadniczą rolę w terapii raka okrężnicy odgrywa leczenie chirurgiczne — uznaje się je również za metodę radykalną u wybranych chorych z obecnością przerzutów odległych. Uzupełniająca CTH (chemioterapia) zwiększa odsetek wyleczeń u chorych charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu, a CTH w postępowaniu paliatywnym istotnie wydłuża czas życia chorych. W przeciwieństwie do raka odbytnicy, rola radioterapii w leczeniu chorych na raka okrężnicy ma marginalne znaczenie.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Według danych pochodzących z badania EUROCARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy, u których ustalono rozpoznanie w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 39% (średnia w Europie — 55%).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca dobrał prawidłowo chemioterapię w schemacie FOLFOX-4.

Należy zauważyć, że na czas składania niniejszej AWA cetuksymab jest lekiem refundowanym w ocenianym wskazaniu, zatem zasadne byłoby przeprowadzenie również porównania z cetuksymabem. W czasie składania wniosku refundacyjnego cetuksymab nie stanowił refundowanego komparatora.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili wyniki analizy klinicznej dla populacji bez mutacji KRAS oraz dla populacji bez mutacji RAS (brak mutacji KRAS i NRAS). W przypadku pacjentów odpowiadających populacji docelowej (bez mutacji RAS i BRAF) przedstawione wyniki obejmują jedynie przeżycie wolne

od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Dane analizowano w dwóch punktach czasowych. Pierwotną analizę wykonano w momencie, gdy zmarło >50% pacjentów (z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2), natomiast analizę przedłużoną w momencie, gdy zmarło ponad 80% chorych (z niezmutowaną jak i zmutowaną formą genu KRAS). Dodatkowo w ramach analizy przedłużonej przeprowadzono analizę eksploracyjną (w momencie, gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło), w ramach której wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej – populacji bez mutacji w obrębie genów RAS (KRAS i NRAS), w przypadku PFS i OS przedstawiono również wyniki dla populacji bez mutacji KRAS, NRAS i BRAF.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze kluczowe ograniczenia: brak zaślepienia w badaniu PRIME; fakt, że badanie obejmowało szerszą populację niż populacja wnioskowana – w momencie włączania do badania nie uwzględniano statusu mutacji genetycznych; wyniki dotyczących mutacji w genach RAS i BRAF pochodzą z analizy post-hoc.

Dane dotyczące jakości życia u pacjentów z dzikim typem genów RAS z badania PRIME przedstawiono w publikacji Siena 2016a. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EuroQoL 5D (EQ-5D). Określano różnice w jakości życia między początkiem badania PRIME, a momentem progresji choroby lub zaprzestaniem terapii I linii. Analizę przeprowadzono za pomocą kowariancji ANCOVA. Przedstawiono również mieszany model liniowy. W przypadku pacjentów bez mutacji w genie RAS dodanie PMAB do FOLFOX-4 nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. Wyniki analizy z zastosowaniem liniowego modelu mieszanego nie wykazały statystycznie istotnych różnic w zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D pomiędzy badanymi grupami zarówno w komponencie HSI jak i VAS.

Na podstawie wyników badania PRIME przeprowadzono ocenę skuteczności PMAB+FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od statusu genów z rodziny RAS (tj. KRAS i NRAS) oraz genu BRAF. PFS i OS oceniano w analizie pierwotnej, tj. w czasie, gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 zmarło, bez względu na przyczynę zgonu. Dodatkowo dokonano analizy przedłużonej dla OS, w czasie, gdy zmarło ponad 80% pacjentów. Dodanie PMAB do FOLFOX-4 wiązało się, w przypadku pacjentów bez mutacji RAS i BRAF, z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby (PFS). Mediana PFS dla grupy PMAB+FOLFOX-4 wyniosła 10,8 miesiąca [9,4;12,4], natomiast dla grupy FOLFOX-4 9,2 miesiąca [7,4; 9,6], współczynnik HR – 0,68 [0,54; 0,87]. W przypadku OS medianę dla grupy PMAB+FOLFOX-4, w ramach analizy pierwotnej, oszacowano na 28,3 miesiąca [23,7; nie oszacowano], dla grupy FOLFOX-4 mediana wyniosła 20,9 miesiąca [18,4; 23,8], HR = 0,74 [0,57; 0,96]. Natomiast w ramach analizy przedłużonej medianę OS dla PMAB+FOLFOX-4 oszacowano na 27,7 miesiąca [23,8; 31,1], natomiast dla grupy FOLFOX-4 mediana wyniosła 20,9 miesiąca [18,2; 24,6], HR = 0,74 [0,60; 0,91]. Powyższe różnice uznano za istotne statystycznie.

Dodatkowo autorzy badania PRIME przeprowadzili analizę post-hoc dla PFS i OS wśród pacjentów bez mutacji RAS i BRAF w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stopień sprawności według ECOG. Wykazano, że w subpopulacji pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0–1) dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (12,3 mies. vs 9,3 mies.; HR = 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,001$), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Ponadto, w subpopulacji pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0–1) dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (29,7 mies. vs 23,1 mies.; HR = 0,71 [0,57; 0,88]; $p = 0,0022$), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) uzyskało 60% pacjentów w grupie badanej oraz 47% chorych w grupie kontrolnej, a zaobserwowana różnica przekroczyła poziom istotności statystycznej.

Nie oceniono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi dla grupy FOLFOX-4, z tego powodu niemożliwe było porównanie analizowanych grup. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi była dłuższa w grupie badanej 11,8 miesięcy vs 8,4 miesiąca, zdaniem autorów wnioskodawcy różnica ta jest istotna statystycznie ($p=0,0027$), nie była jednak możliwa weryfikacja obliczeń z powodu braku danych odnośnie rozrzutu prezentowanych wyników.

Nie odnaleziono danych raportujących skuteczność praktyczną ocenianej technologii.

Analiza bezpieczeństwa

Spośród 1183 osób zakwalifikowanych i przydzielonych losowo do badanych interwencji (bez względu na stan mutacji genowych), analizie poddano 1096 pacjentów (92,6%), u których możliwe było określenie statusu genu

KRAS. Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii była progresja choroby, która wystąpiła u 51% chorych z genem KRAS bez mutacji. Innymi przyczynami były: prośba pacjenta oraz wystąpienie AE. Autorzy nie podali dokładnej listy przyczyn utraty z badania. Powstanie przeciwciał przeciwko PMAB zaobserwowano u 14/470 pacjentów (3,0%). Przeciwciała neutralizujące wykryto natomiast u 2/470 chorych stosujących ten lek, co stanowi 0,4%.

Odnosnie pacjentów bez mutacji KRAS, w ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono ocenę ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. wg CTC AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) zmodyfikowanej o toksyczność specyficzną dla skóry i paznokci. Zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 84% pacjentów leczonych schematem PMAB+FOLFOX-4 oraz u 68% pacjentów leczonych samym schematem FOLFOX-4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły w 82% przypadków osób otrzymujących PMAB+FOLFOX-4 oraz u 63% osób leczonych samym schematem FOLFOX-4. W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzeń niepożądanych wykazano, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia: objawów skórnych, biegunki, hipokaliemii, zmęczenia, zapalenia błony śluzowej, hipomagnezemia oraz zanokcicy.

W przypadku populacji bez mutacji w obrębie RAS nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 odnośnie AE ogółem oraz SAE ogółem. Z kolei odsetek pacjentów doświadczających SAE prowadzących do zaprzestania stosowania terapii był istotnie statystycznie większy w grupie PMAB+FOLFOX-4 (RR = 1,59 [1,11; 2,26]; NNH = 10 [6; 41]).

PMAB jest terapią o typowym dla tego rodzaju leków profilu bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów otrzymujących ten preparat częściej niż w grupie FOLFOX-4 występowały zdarzenia niepożądane obejmujące skórę pacjentów, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie panitumumabu w dodatku do schematu FOLFOX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PAMB + FOLFOX vs FOLFOX wyniósł 236 007 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (perspektywa NFZ, z RSS dla wszystkich uwzględnionych leków) oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531 – 842,41 PLN.
- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555 – 3 369,64 PLN

Oszacowana wartość progowa jest **niższa** od wnioskowanych cen zbytu netto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) bez uwzględnienia RSS objęcie refundacją preparatu Vectibix (panitumumab) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie 13,9 mln PLN, 28,6 mln PLN i 37,6 mln PLN, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno [redacted] PLN, [redacted] PLN i [redacted] PLN.

W przypadku analizy wrażliwości największy wpływ na wydatki płatnika ma wariant w zakresie rozpowszechnienia PMAB w populacji docelowej. Zakładając, że odsetek pacjentów stosujących PMAB w I linii leczenia będzie w każdym roku funkcjonowania PL o 10 punktów procentowych niższy/wyższy niż w wariantcie podstawowym, całkowite wydatki inkrementalne zmniejszają/zwiększają się o ok. 38%, 31% oraz 23% w kolejnych latach analizy. Znaczną wrażliwością charakteryzuje się także parametr dotyczący odsetka chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF. W przypadku maksymalnej wartości tego parametru wydatki inkrementalne zwiększają się o ok. 20% w każdym roku analizy, natomiast uwzględnienie minimalnej wartości zmniejsza wydatki inkrementalne o ok. 39% w każdym roku horyzontu czasowego BIA. Dość istotny

wpływ na wyniki ma wariant odnoszący się do liczby chorych z przerzutami synchronicznymi: w scenariuszu maksymalnym wydatki inkrementalne są o ok 17% większe niż w analizie podstawowej, a w scenariuszu minimalnym - o ok. 22% mniejsze.

W ramach obliczeń własnych rozważano następujące warianty (wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ):

1. Wartości stałych krzywej trendu dla danych norweskich z 2001-2003 r. ($a=0,10$ i $b=-0,17$) przy obliczaniu liczby polskich pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 9%.
2. Udział PMAB w pierwszym roku refundacji na poziomie ok 46 % (na podstawie danych z Opolskiego Centrum Onkologii z okresu od lipca 2012 roku do czerwca 2013), w drugim – ok 64% (w oparciu o wzrost sprzedanych opakowań względem roku poprzedniego po dwóch latach funkcjonowania programu lekowego B.4 – dane z okresu 07.13-06.14), w trzecim – ok 81% (w oparciu o wzrost sprzedanych opakowań względem roku poprzedniego po trzech latach funkcjonowania programu lekowego B.4 - dane z okresu 07.14-06.15). Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 75%.
3. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją stanowi około 10% pacjentów z mCRC (dane KK w dziedzinie onkologii klinicznej). Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 62%.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 21 września 2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego panitumumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji finansowych, z czego 4 pozytywne (w tym 1 z ograniczeniami), a 2 negatywne. W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę, że w porównaniu do samej chemioterapii (FOLFOX i/lub FOLFIRI) leczenie PMAB w skojarzeniu z chemioterapią ma (1) umiarkowany wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby (korzyść netto z zastosowania tej technologii jest niewielka – NICE 2017) oraz (2) podobny wpływ na jakość życia pacjentów. Toksyczność PMAB ma znaczenie, ale jest łatwa w kontroli. CADTH 2015 rekomenduje finansowanie PMAB w skojarzeniu z chemioterapią pod warunkiem podniesienia użyteczności kosztowej do akceptowalnego poziomu dla populacji z mCRC i genami RAS typu dzikiego leczonych w ramach I linii z przeciwwskazaniami lub nietolerancją bewacyzumabu oraz u chorych, którzy w przeciwnym razie leceniu by byli wyłącznie chemioterapią skojarzoną. Rekomendacje CADTH 2015 i PBAC 2015 porównywały PMAB do innych leków biologicznych stosowanych w omawianym wskazaniu, tj. bewacyzumabu i cetuksymabu. W pierwszym dokumencie stwierdzono brak możliwości wnioskowania na temat korzyści klinicznej netto PMAB + FOLFOX w porównaniu z bewacyzumabem + FOLFOX. W opinii PBAC wskazano, że PMAB nie jest gorszy (non-inferiority) niż cetuksymab przy uwzględnieniu równo skutecznych dawek w warunkach kolejnych linii leczenia. Rekomendacje finansowe AWMSG 2015 i SMC 2012 i 2015 były negatywne ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot posiadający pozwolenie do obrotu.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Autorzy analiz nie przedstawili informacji o ewentualnym konflikcie interesów.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Opis problemu zdrowotnego nie zawiera informacji na temat powikłań oraz naturalnego przebiegu choroby.
- Autorzy analiz wnioskodawcy nie wykonali porównania z innym lekiem z grupy anty-EGFR (cetuksymabem), pomimo wskazywania tego leku w wytycznych klinicznych.
- Nie przedstawiono szczególnych warunków dopuszczenia do obrotu zawartej w ChPL Vectibix.

Analiza kliniczna:

- Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej, z tego powodu danych tych nie przedstawiono w analizach.
- Nie omówiono ograniczeń badania włączonego do analizy skuteczności klinicznej.
- Brak opisu postępowania z danymi utraconymi

Analiza ekonomiczna:

- w ocenianym modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu, jednak ze względu na stosunkowo krótki cykl (2 tygodnie) ograniczenie to nie powinno wpływać na wyniki analizy;
- z powodu braku danych dotyczących efektywności praktycznej ocenianej technologii nie przedstawiano takich danych

Analiza wpływu na budżet:

- Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywistym wydatkom płatnika publicznego. Wnioskodawca nie uwzględnił refundacji CET zarówno w pierwszej (analizy zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku), jak i trzeciej linii terapii mCRC (założenie konserwatywne, niezgodne z sytuacją refundacyjną na dzień złożenia wniosku).
- Nie wszystkie założenia w ramach oszacowania rozpowszechnienia zostały dobrze uzasadnione. Wnioskodawca oszacował, że docelowy poziom rozpowszechnienia PMAB w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wyniesie 46,09%, nie uzasadnił jednak dlaczego pułap ten zostanie osiągnięty dopiero w trzecim roku realizacji programu lekowego.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Amuamuta 2013	Amuamuta A, Seifu D. (2013) Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Biotherapy: A Systematic Review. <i>Academic Journal of Cancer Research</i> 6(1):21–28.
Douillard 2009	Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert JL. (2009) Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. Abstract. Dostęp: http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1359-6349/PIIS1359634909720397.pdf .
Douillard 2010	Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, i in. (2010) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. <i>J. Clin. Oncol.</i> 28(31):4697–4705.
Douillard 2010b	Douillard J, Cassidy J, Rivera F, Kocakova I, Rogowski W, Canon JR, Yanez EP, Xu F, Gansert L. (2010) Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity (ST). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28(15 suppl3528):3528.
Douillard 2010c	Douillard J, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert J. (2010) Randomized phase 3 study of panitumumab (PMAB) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment (Tx) for metastatic colorectal cancer (MCRC): PRIME TRIAL. <i>Annals of Oncology</i> 21(6S.):
Douillard 2011a	Douillard J-Y. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). 2011; ASCO Annual Meeting.
Douillard 2011b	Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Xu F, Krishnan K. (2011) Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>J. Clin. Oncol.</i> 29: 2011 (suppl; abstr 3510 [^])(suppl; abstr 3510 [^]):
Douillard 2012	Douillard J, Siena S, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Xu F, Zhao Z, Sidhu R. (2012) Final skin toxicity (ST) and patient-reported outcomes (PRO) results from PRIME: A randomized phase III study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX4 (CT) for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 30(4 Suppl 531):531.
Douillard 2013a	Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, i in. (2013) Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 369(11):1023–1034.
Douillard 2013b	Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, Burkes R. Overall Survival (OS) Analysis From PRIME: Randomized Phase 3 Study of Panitumumab (pmab) With FOLFOX4 for 1st-line Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ASCO; 2013.
Douillard 2014	Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, i in. (2014) Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Ann. Oncol.</i> 25(7):1346–1355.
Douillard 2015	Douillard J-Y, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey J-H, Tabernero J. (2015) Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. <i>Eur. J. Cancer</i> 51(10):1231–1242.
Kirstein 2014	Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. (2014) Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. <i>Oncologist</i> 19(11):1156–1168.
Siena 2016a	Siena S, Tabernero J, Bodoky G, Cunningham D, Rivera F, Ruff P, Canon JL, Koukakis R, Demonty G, Hechmati G, Douillard J-Y. (2016) Quality of life during first-line FOLFOX4±panitumumab in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from a randomised controlled trial. <i>ESMO Open</i> 1(2.):
Rekomendacje kliniczne i finansowe	

ACS 2016	Treating Colorectal Cancer [dostęp: https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8607.00.pdf]
AHS 2016	METASTATIC COLORECTAL CANCER, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GI-003 Version 9 [dostęp: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf]
CADTH 2015	Rekomendacja Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Panitumumab (Vectibix) mCRC – final recommendation, 2015. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_panitumumab_vectibix_mrcr_fn_rec.pdf [dostęp: 21.09.2017]
ESMO 2016	ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer [dostęp: http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Management-of-Patients-with-Metastatic-Colorectal-Cancer]
HAS 2014	Rekomendacja Haute Autorité de santé (HAS) w sprawie finansowania leku panitumumab (Vectibix) [CT13386], 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/vectibix_en_ct13386.pdf [dostęp: 21.09.2017]
NCCN 2017	Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer [dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf] Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer [dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf]
NICE 2011	Colorectal cancer: diagnosis and management [dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/colorectal-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109505330117]
NICE 2017	Rekomendacja National Institute for health and Care Excellence (NICE): Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. (TA439), 2017 https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/resources/cetuximab-and-panitumumab-for-previously-untreated-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82604732556229 [dostęp: 21.09.2017]
PBAC 2015	Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): PBAC meeting - positive recommendation. Panitumumab (Vectibix), 2015. www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/panitumumab-psd-march-2015.docx [dostęp: 21.09.2017]
PTOK 2015	Nowotwory układu pokarmowego, Aktualizacja na dzień 02.12.2015, Redakcja: Piotr Potemski, Wojciech Polkowski [dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_04_Nowotwory%20ukladu%20pokarmowego.pdf]
SEOM 2015	SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015 [dostęp: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12094-015-1434-4.pdf]
SMC 2015	Rekomendacja Scottish Medicines Consortium (SMC): Final recommendation for panitumumab (Vectibix). Indication: wild-type RAS metastatic colorectal cancer first-line (1082/15), 2015. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/panitumumab_Vectibix_Non_Submission_FINAL_June_2015_for_website.pdf [dostęp: 21.09.2017]
Pozostałe publikacje	
2KMM 2008	Badanie ankietowe - Chemioterapia u pacjentów z rakiem jelita grubego. 2KMM 2008. (Chemioterapia_opracowanie_danych_070308).
Adam 2004	Adam R, Delvart V, Pascal G, i in. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. <i>Annals of surgery</i> . 2004;o; 240(4):644-657-658.
Ahmadi 2015	Ahmadi O, Stringer MD, Black MA, i in. Clinico-pathological factors influencing lymph node yield in colorectal cancer and impact on survival: analysis of New Zealand Cancer Registry data. <i>Journal of Surgical Oncology</i> . 2015;bc; 111(4):451–458.
Banaszkiewicz 2004	Banaszkiewicz Z, Bujalski D, Jarmocik P, Jawień A. (2004) Rak jelita grubego w wieku podeszłym; badanie retrospektywne.
Bernstein 2012	Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A, Norwegian Colorectal Cancer Registry. (2012) Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. <i>Colorectal Dis</i> 14(10): e668–678.
ChPL Vectibix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix
COSMIC	Catalogue of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC): Gene analysis - KRAS. Dostęp: http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?ln=KRAS&ss=all&src=tissue&in=t&sh=&sn=large_intestine&hn=al [data dostępu: 05.10.2017 r.).

De Rock 2006	De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, i in. (2010) Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. <i>The Lancet Oncology</i> 11(8):753–762.
Douillard 2010	Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, i in. (2010) Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28(31):4697–4705.
Hess 2006	Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. (2006) Metastatic patterns in adenocarcinoma. <i>Cancer</i> 106(7):1624–1633.
Khattak 2012	Khattak MA, Martin HL, Beeke C, Price T, Carruthers S, Kim S, Padbury R, Karapetis CS. (2012) Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian clinical registry for advanced colorectal cancer. <i>Clin Colorectal Cancer</i> 11(4):247–254.
KRN	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostęp: http://epid.coi.waw.pl/krn/ [data dostępu: 05.10.2017 r.].
Krzemieniecki 2009	Krzemieniecki K, Deptała A, Drosik K, Litwiniuk M, Rogowski W. (2009) Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 5(1):16–19.
Lai 2016	Lai Y, Wang C, Civan JM, i in. Effects of Cancer Stage and Treatment Differences on Racial Disparities in Survival From Colon Cancer: A United States Population-Based Study. <i>Gastroenterology</i> . 2016;bd; 150(5):1135–1146.
LP 2012	Letno porocilo 2012 - LP_2009.pdf. Dostęp: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2009.pdf [data dostępu: 05.10.2017 r.]
Manfredi 2006	Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. (2006) Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: <i>Annals of Surgery</i> 244(2):254–259.
Marschner 2015	Marschner N, Arnold D, Engel E, i in. Oxaliplatin-based first-line chemotherapy is associated with improved overall survival compared to first-line treatment with irinotecan-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer - Results from a prospective cohort study. <i>Clinical Epidemiology</i> . 2015;ax; 7:295–303.
Merck Serono 2009	Merck Serono Ltd. Single technology appraisal submission: Erbitux (cetuximab) for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. 2009. http://www.nice.org.uk/nicemedial/pdf/ta176guidance.pdf
NCRI 2013	ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf. http://www.ncri.ie/sites/ncri/files/pubs/ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf ; [data dostępu: 05.10.2017 r.].
Nowicki 2016	Nowicki A, Kula Z, Lemanowicz M. (2016) Analiza 7965 kolonoskopii przesiewowych i wyniki leczenia wykrytych raków jelita grubego - doswiadczenie jednego ośrodka.
Odom 2010	Odom D, Barber B, Bennett L, i in. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. <i>International Journal of Colorectal Disease</i> . 2010;q; 26(2):173–181.
Peeters 2010	Peeters M, Price TJ, Cervantes A, i in. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2010;x; 28(31):4706–4713.
Razenberg 2016	Razenberg LGEM, van Gestel YRBM, de Hingh IHJT, i in. Bevacizumab for metachronous metastatic colorectal cancer: a reflection of community based practice. <i>BMC cancer</i> . 2016;be; 16:110.
Schwartzberg 2014	Schwartzberg L, et al. (2013) 79408 POSTER. PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). Dostęp: http://meetinglibrary.asco.org/content/79408?media=sl (6.2.2014).
Sundermeyer 2005	Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H, Cohen SJ. (2005) Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. <i>Clin Colorectal Cancer</i> 5(2):108–113.
SVOD	SVOD, http://www.svod.cz/ [data dostępu: 05.10.2017 r.].

Szczeklik 2016	Interna Szczeklika 2016 Podręcznik chorób wewnętrznych 2016
Śliwczyński 2011	Śliwczyński A, Tkacz A, Kowalski A, Wójcik-Klikiewicz B, Biliński P, Piyush V, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M, Paszkiewicz J. (2011) Nowotwory złośliwe jelita grubego w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> 61(3):252–261.
Tomita 2016	Tomita Y, Karapetis CS, Ullah S, i in. Survival improvements associated with access to biological agents: Results from the South Australian (SA) metastatic colorectal cancer (mCRC) registry. <i>Acta Oncologica</i> (Stockholm, Sweden). 2016;ba; 55(4):480–485.
Tran 2011	Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, Agarwal A, Maru DM, Sieber O, Desai J. (2011) Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. <i>Cancer</i> 117(20):4623–4632.
Trzeciak 2000	Trzeciak L, Przybyszewska M, Nasierowska-Guttmejer A, Kołodziejski J, Nowacki MP, Janik P, Ostrowski J. Mutacje K-RAS i p53 oraz akumulacja białka p53 w rakach jelita grubego. <i>Nowotwory</i> 200 50(1):21–27.
Van Cutsem 2006	Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne C-H, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P, European Colorectal Metastases Treatment Group. (2006) Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. <i>Eur. J. Cancer</i> 42(14):2212–2221.
van Steenbergen 2010	van Steenbergen LN, Elferink MAG, Krijnen P, i in. Improved survival of colon cancer due to improved treatment and detection: a nationwide population-based study in The Netherlands 1989-2006. <i>Annals of Oncology</i> . 2010;bf; 21(11):2206–2212.
Wille-Jørgensen 2013	Wille-Jørgensen P, Sparre P, Glenthøj A, Holck S, Nørgaard Petersen L, Harling H, Stub Højten H, Bülow S. (2013) Result of the implementation of multidisciplinary teams in rectal cancer. <i>Colorectal Dis</i> 15(4):410–413.
Wong 2016	Wong H-L, Lee B, Field K, i in. Impact of Primary Tumor Site on Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> . 2016;az; 15(2):e9–e15.
Yeager 2015	Yeager R, Cowell E, Chou JF, Gewirtz AN, Borsu L, Vakiani E, Solit DB, Rosen N, Capanu M, Ladanyi M, Kemeny N. (2015) RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer: RAS Mutation Impact on CRC Metastasis. <i>Cancer</i> 121(8):1195–1203.
Zyśk 2011	R. Zyśk, P.Wysocki, L. Wyrwicz „Rak jelita grubego- społeczne znaczenie zmian w zakresie epidemiologii i możliwości leczenia w Polsce” <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, tom 10, nr 4, 212–223.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego: Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji w genach ras (KRAS i NRAS) oraz w genie BRAF; [REDACTED]; Kraków, 2017;
- Zał. 2. Analiza kliniczna: Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji w genach ras (KRAS i NRAS) oraz w genie BRAF; [REDACTED]; Kraków, 2017;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna: Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF; [REDACTED]; Kraków, 2017;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet: Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF; [REDACTED]; Kraków, 2017;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF; [REDACTED]; Kraków, 2017;
- Zał. 6. Uzgodniony program lekowy
- Zał. 7. ChPL Vectibix