



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Vectibix (panitumumab)
we wskazaniu:

**"Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego
(ICD-10 C18-C20)"**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.39.2019

Data ukończenia: 3 października 2019 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
ACS	American Cancer Society
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AFLI	Afibercept
AHS	Aberta Health Services
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All wales medicines strategy group
BEV	Bewacyzumab
BSA	Powierzchnia ciała
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAPOX	Chemioterapia: kapecytabina i oksaliplatyna
CD	Cena detaliczna
CEA	Antygen rakowo-łódowy
CET	Cetuksymab
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CNS	Centralny ośrodek nerwowy
COSMIC	Catalogue of Somatic Mutations In Cancer
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie
CZN	Cena zbytu netto
DC	Kontrola choroby
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DFI	Okres wolny od choroby
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	Europejska agencja leków (European Medicines Agency)
FAP	Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOLFIRI	Schemat chemioterapii (folinian wapniowy, irynotekan, fluorouracyl)
FOLFOX	Schemat chemioterapii (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl)
GIST	Guzy neuroendokrynne
HAS	Haute Autorité de Santé
HNPCC	Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością
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)
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.)

LLD	Choroba ograniczająca funkcje wątroby (liver-limited disease)
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (Metastatic colorectal cancer)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy fundusz zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans (odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Overall survival
PAN	Panitumumab
PD	Progresja choroby
PFS	Progression-free survival
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
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 odpowiedni ka 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)
SEOM	Sociedad Espanola de Oncologia Medica
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish medicines consortium
StD	Stabilizacja choroby
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 2019 r., poz. 784 z późn. Zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (dz.u. Z 2018 r., poz. 1510 z późn. Zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa organizacja zdrowia (world health organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WT	Typ dziki (wild type)

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.

XELOX

Chemioterapia: kapecytabina, oksaliplatyna

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.3. Komentarz Agencji	44
5. Ocena analizy ekonomicznej	45
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	45
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2. Wyniki analizy progowej	49
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	49
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	55

5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
11.	Kluczowe informacje i wnioski	69
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	72
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	74
14.	Źródła.....	75
15.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.07.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.807.2019.PB.IV
PLR.4600.808.2019.PB.IV

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990646531;
- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990646555.

Wnioskowane wskazanie: Program lekowy "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)".

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

- w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml: [redacted] PLN
 - Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml: [redacted] PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

Wnioskodawca:

Amgen Sp. z o.o.
Ul. Puławska 145
02-715 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 29.07.2019 r., znak PLR.4600.807.2019.PB.IV oraz PLR.4600.808.2019.PB.IV, 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990646531,
- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990646555,

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.08.2019 r., znak OT.4331.39.2019.DG.4. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.09.2019 r. pismem z dnia 16.09.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED], Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa, 2019 (aktualizacja analizy).
- [REDACTED], Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa, 2019 (aktualizacja analizy).
- [REDACTED], Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa, 2019 (aktualizacja analizy).
- [REDACTED], Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Aneks. HealthQuest, Warszawa, 2019

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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 Vectibix

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990646531; Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990646555;
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC08 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Panitumumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI (fluorouracyl, folinian wapniowy, irynotekan)
Dawkowanie w ocenianym wskazaniu	Zalecana dawka produktu Vect bix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym około 60 minut
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Substancja czynna leku Vectibix, panitumumab, jest przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka, które zostało opracowane w taki sposób, aby przyłączało się do celu o nazwie EGFR na powierzchni niektórych komórek, w tym w niektórych guzach, oraz blokowało jego działanie. W wyniku tego procesu komórki nowotworu przestają otrzymywać sygnały przekazywane przez EGFR, niezbędne do namnażania się i rozprzestrzeniania się nowotworu do innych części ciała. Wydaje się, że panitumumab nie działa w przypadku komórek nowotworowych zawierających zmutowane (nieotypowe) geny RAS. Dzieje się tak, ponieważ wzrost tego rodzaju komórek nie zależy od EGFR i komórki te mogą nadal rosnąć w sposób niekontrolowany nawet po zablokowaniu EGFR.

Źródło: ChPL Vectibix

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Vectibix

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/12/2007, EMA W ocenianym wskazaniu: 23 czerwca 2011 r., EMA
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, oksaliplatinę i irynotekan.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Vectibix

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vectibix (panitumumab) był przedmiotem oceny AOTMiT w aktualnie ocenianym wskazaniu, tj. leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20) w ramach programu lekowego. Ocena dotyczyła terapii skojarzonej panitumumabem z chemioterapią w schemacie FOLFOX (fluorouracyl, fonilian wapniowy, oksaliplatyna). W 2014 roku uzyskał pozytywną opinię Rady przejrzystości i Prezesa Agencji, przy czym zarówno Rada jak i Prezes podkreślili konieczność obniżenia kosztów terapii. W 2017 roku produkt Vectibix był ponownie oceniany w tym samym wskazaniu, uzyskując pozytywną opinię Rady Przejrzystości z zastrzeżeniem konieczności obniżenia ceny oraz pozytywną rekomendację Prezesa pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Szczegóły opinii dla leku Vectibix przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2014 i 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 fiołka a 5 ml / 20 ml, kod EAN 5909990646531, 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>W opinii Rady, w programie lekowym należałoby zrezygnować z [REDAKTOWANE], ponieważ nie znajduje on naukowego uzasadnienia.</p> <p>[REDAKTOWANE].</p> <p><u>Uzasadnienie:</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 [REDAKTOWANE].</p> <p>[REDAKTOWANE].</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 fiołka a 5 ml, kod EAN 5909990646531; Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiołka a 20 ml, kod EAN 5909990646555 w ramach programulekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Vectibix [...] w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. 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). Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Vectibix w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. W opinii eksperta wymóg potwierdzenia obecności białka EGFR w co najmniej 1% komórek nowotworowych w programie lekowym nie znajduje naukowego uzasadnienia. 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>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2017 i 107/2017 z dnia 16 października 2017 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioł. po 5 ml / 20 ml, kod EAN: 5909990646531, w ramach programu „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, (1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne –panitumumab), bezpłatnie dla pacjenta.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa jednak, że instrument podziału ryzyka jest niewystarczający i cena leku powinna być obniżona.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rak jelita grubego jest częstym i groźnym nowotworem, który dość późno jest diagnozowany, co powoduje, że zarówno leczenie chirurgiczne, jak i chemioterapeutyczne rzadko prowadzi do wyleczenia. Panitumumab to rekombinowane, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2, wykazujące duże powinowactwo i specyficzność wobec ludzkiego czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (EGFR). EGFR stymuluje wzrost komórek normalnej tkanki nabłonkowej, w tym skóry oraz mieszków włosowych, i podlega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych. Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywołaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Związanie się panitumumabu z EGFR prowadzi do</p>

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
	<p>internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego. Gen KRAS koduje małe białko wiążące GTP zaangażowane w przetwarzanie sygnału. Różnorodność bodźców, w tym z EGFR, aktywują KRAS, który w następstwie pobudza inne białka wewnątrzkomórkowe przyczyniające się do proliferacji komórki, jej przeżycia i angiogenezy. Aktywne mutacje genu KRAS występują często w różnych ludzkich nowotworach i zaangażowane są zarówno w ontogenezę, jak i w progresję raka.</p> <p>Panitumumab hamuje wzrost i przeżycie komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. Podczas badań klinicznych potwierdzono skuteczność panitumumabu u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami wykazujących progresję choroby w czasie chemioterapii lub po jej zakończeniu. U pacjentów z mutacją genu KRAS nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej na leczenie panitumumabem. Dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia schematem panitumumab+FOLFOX-4 jest skuteczna w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS i BRAF. Lek wydłużył istotnie statystycznie okres do progresji choroby (mediana 10,8 vs 9,2 miesiąca), zaś całkowite przeżycie wyniosło 28,3 vs 20,9 miesiąca. Powyższe różnice są istotne statystycznie. 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.</p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły w 82% przypadków osób otrzymujących panitumumab + FOLFOX-4 oraz u 63% osób leczonych samym schematem FOLFOX-4.</p> <p>Koszty stosowania leku przekraczają próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji leków. Instrument podziału ryzyka, zaproponowany przez producenta leku, nieznacznie zmniejsza koszty i jest daleko niewystarczający. Lek jest nieefektywny kosztowo. Dodatkowe koszty płatnika publicznego dla ok. 2 tys. pacjentów wyniosą od kilkunastu milionów w pierwszym roku refundacji do kilkudziesięciu milionów w trzecim roku.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Vectibix w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. W I linii leczenia lek jest refundowany w 6 krajach europejskich, w tym jednym o zbliżonym PKB per capita do Polski.</p> <p>W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 62/2017 z dnia 20 października 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vect bix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka skutkującego zapewnieniem efektywności kosztowej wnioskowanej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonych analiz, podtrzymuje swoje stanowisko w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej, wyrażone w rekomendacji nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. i uznaje zasadność jej finansowania ze środków publicznych. Analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność stosowania wnioskowanej technologii medycznej (panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX-4) w ramach I linii leczenia raka jelita grubego w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS i genu BRAF w porównaniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4. Istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii uzyskano m.in. dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Aczkolwiek warto podkreślić, że analiza wyników dla subpopulacji względem występowania mutacji w genach RAS i BRAF została wykonana post-hoc, a dane pochodziły z jednego badania klinicznego.</p> <p>Należy jednak zauważyć, że wyniki analizy ekonomicznej wskazują na brak efektywności kosztowej stosowania panitumumabu w terapii skojarzonej z FOLFOX-4 w miejsce chemioterapii. Uzyskany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności wynosi w wariacie bez zaimplementowania instrumentu podziału ryzyka 236 007 PLN/QALY i znacząco przekracza on ustawowy próg opłacalności. Jednocześnie w żadnym z wariantów analizy wrażliwości stosowanie technologii nie stawało się opłacalne. Ponadto należy wskazać, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się niepewnościami związanymi z przyjętymi wartościami użyteczności stanów zdrowia oraz założeniami dotyczącymi dalszych linii leczenia. Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy mieć jednak na uwadze, że założenia analizy odbiegają od aktualnej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków (...) obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowany ze środków publicznych jest również cetuksymab, który może stanowić terapię alternatywną dla wnioskowanej, co może wiązać się z odmiennym niż przyjęty w analizach podziałem udziałów w rynku. Ponadto istnieje niepewność co do oszacowanej liczebności populacji docelowej, która zgodnie z opinią eksperta w rzeczywistości może być wyższa. Biorąc pod uwagę powyższe niepewności, zasadne jest, aby wnioskodawca zaproponował odpowiedni RSS, który pozwoli zabezpieczyć budżet płatnika oraz zapewni użyteczność kosztową wnioskowanej technologii medycznej.</p>

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, FOLFOX-4 – schemat chemioterapii złożony z folinianu wapniowego, oksaliplatyny, fluorouracylu

	<p>3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;</p> <p>4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;</p> <p>5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.</p>
Dawkowanie	<p><u>Panitumumab</u> – 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX-4 lub FOLFIRI (pierwsza linia leczenia).</p> <p>Panitumumab – stosowany w odstępach 14-dniowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p><u>Chemioterapia według schematu FOLFIRI:</u></p> <p>1) irynotekan 180 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.;</p> <p>2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. i 2.;</p> <p>3) fluorouracyl 400 mg/m² dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m² we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2.</p> <p><u>Chemioterapia według schematu FOLFOX-4:</u></p> <p>1) oksaliplatyna 85 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;</p> <p>2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2 godziny – dzień 1. i 2.,</p> <p>3) fluorouracyl 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu – 2000 mg/m² powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX-4, FOLFIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<p><u>Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</u></p> <p>1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;</p> <p>2) ocena stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie BRAF V600E;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) mocznika,</p> <p>b) kreatyniny,</p> <p>c) bilirubiny</p> <p>– w surowicy;</p> <p>5) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT),</p> <p>b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</p> <p>c) magnezu</p> <p>– w surowicy;</p> <p>6) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;</p> <p>7) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</p> <p>8) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</p> <p>9) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;</p> <p>10) EKG;</p> <p>11) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
Monitorowanie leczenia	<p><u>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</u></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) kreatyniny,</p> <p>b) bilirubiny</p> <p>– w surowicy;</p> <p>3) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT),</p> <p>b) fosfatazy alkalicznej,</p> <p>c) magnezu</p>

	<p>– w surowicy;</p> <p>4) ocena pow kłań skórnych;</p> <p>5) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Jeżeli cetuksymab lub panitumumab stosowany jest łącznie z chemioterapią (pierwsza linia leczenia) to badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia.</p> <p><u>Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem, bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem:</u></p> <p>1) badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;</p> <p>2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;</p> <p>3) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) nie rzadziej niż w odstępach 12-tygodniowych z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia;</p> <p>2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby;</p> <p>3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> <p>4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy VI pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>

*Przedstawiono fragment dotyczący panitumumabu. Program lekowy obejmuje także substancje czynne: cetuksymab, bewacyzumab, aflibercept.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI jest zarejestrowanym wskazaniem produktu leczniczego Vectibix. Wskazanie zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu do zarejestrowanego, ponieważ do leczenia w ramach programu lekowego nie są kwalifikowani pacjenci z mutacją BRAF V600E. Zgodnie z ChPL Vectibix, występowanie mutacji w genie BRAF jest czynnikiem prognostycznym gorszego rokowania, jednak nie stanowi czynnika predykcyjnego przebiegu choroby podczas leczenia panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI.

Obecnie w ramach wykazu *B. Leki dostępne w ramach programu lekowego* Obwieszczenia Ministra Zdrowia dostępne są dwa produkty lecznicze refundowane w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI: cetuksymab, bewacyzumab. Leczenie cetuksymab + FOLFIRI jest refundowane we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym, natomiast terapia bewacyzumab + FOLFIRI jest przeznaczona dla pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu KRAS lub NRAS. Panitumumab jest obecnie refundowany w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w schemacie z chemioterapią FOLFOX.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Vectibix, będzie on dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego zostaje udostępniony bezpłatnie w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zakłada finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab. Wniosek dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją o leczenie skojarzone zaawansowanego raka jelita grubego z chemioterapią w schemacie FOLFIRI.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Obejmuje następujące jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10:

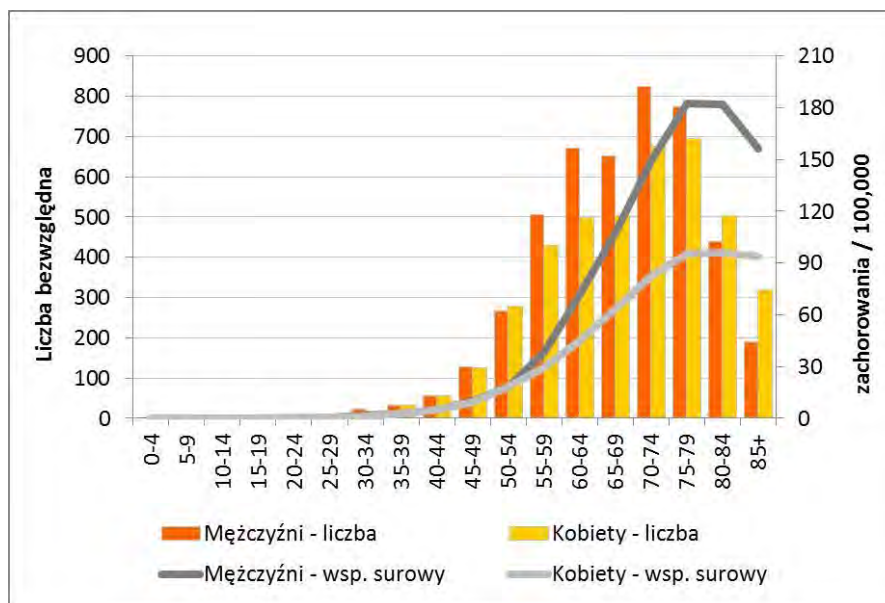
- C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego;
- C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy.

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

Epidemiologia

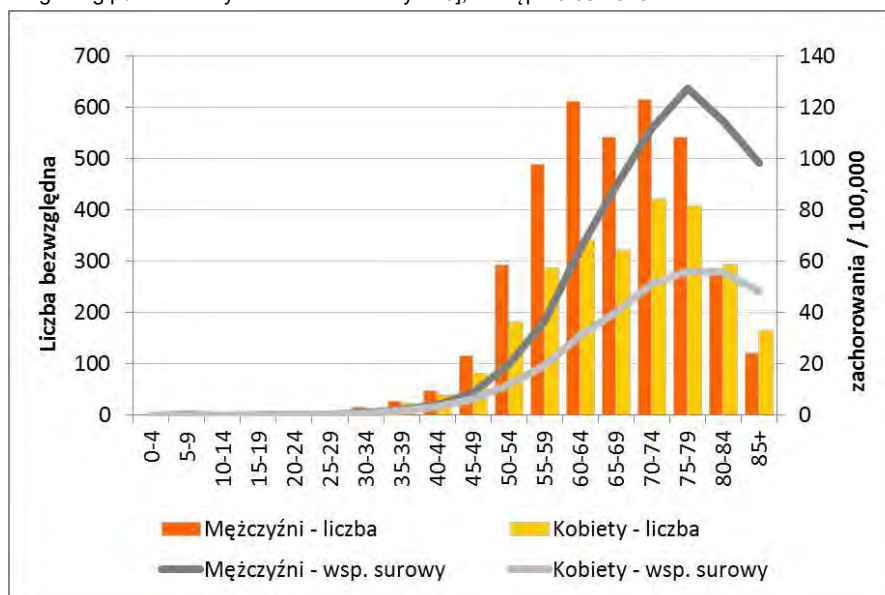
Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje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

W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia). Ryzyko zachorowania raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory złośliwe okrężnicy (ICD-10: C18) w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

Źródło: KRN [<http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-okreznicy-c18>], dostęp 26.09.2019 r.



Rysunek 2. Zachorowalność na nowotwory złośliwe odbytnicy (ICD-10: C19-C20) w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

Źródło: KRN [<http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-odbytnicy>], dostęp 26.09.2019 r.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wynosiła w 2010 roku 15 800, z czego u mężczyzn prawie 8 700 i ponad 7 100 u kobiet. Od 1980 roku nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny u kobiet.

Raka okrężnicy (C18) rozpoznano w Polsce w 2010 roku u 9 120 osób (mężczyźni — 4 819; kobiety — 4 301) i odnotowano 7 061 zgonów z tego powodu (mężczyźni — 3 768; kobiety — 3 293). Rak okrężnicy oraz esicy (C18-C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5 384 mężczyzn i 4 688 kobiet), odnotowano 7 379 zgonów (mężczyźni — 3 944, kobiety — 3 435) [KRN].

Etiologia i patogenezę

Około 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków (stanów przedrakowych) mających makroskopowo postać polipa, które ulegają w ciągu 7-12 lat przemianie nowotworowej (rozrostowi komórek nabłonkowych ze zmianami dysplastycznymi). Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby

oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko rozwoju raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (*adenoma villosum*) i szacuje się na 29-70% przypadków, w gruczolakach cewkowych (*adenoma tubulare*) rak rozwija się w 5-10% przypadków. Ważne znaczenie obok budowy histologicznej ma również wielkość zmiany. Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane [Kobus 2012].

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego:

- o **epidemiologiczne** - wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. r.ż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- o **tzw. jelitowe** - występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP, *familial adenomatous polyposis*), dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*)], występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna);
- o **dietetyczne** - zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych); wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- o **mieszane** - obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebiecie cholecystektomii lub radioterapii (RTH).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (*replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi *hMSH*, *hMLH1*, *PMS1* (tzw. *mismatch repair genes*, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*) [PTOK 2015].

Klasyfikacja

Makroskopowo raki mogą przyjmować różne postacie. Klasyfikacja nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 r. wyróżnia następujące typy wzrostu: egzofityczny/grzybiasty z dominującym wzrostem do światła jelita, endofityczny/wrzodziejący z dominującym wzrostem wewnątrz ściany jelita, pierścieniowy z okrężnym zajęciem ściany jelita/zwężający światło oraz typ rozległe naciekający. W praktyce spotyka się postacie mieszane, gdy na wymienione wzory nakłada się owrzodzenie. Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nowotworów o egzofitycznym typie wzrostu proksymalnie od zagięcia śledzionowego okrężnicy, natomiast dystalnie - typu endofitycznego lub okrężnego.

Oprócz raka w jelicie grubym bardzo rzadko mogą występować inne nowotwory złośliwe lub potencjalnie złośliwe, takie jak guzy neuroendokrynne, GIST (najczęściej w esicy, 1% wszystkich guzów typu GIST), mięsaki, chłoniaki (najczęściej B-komórkowe, głównie umiejscowione w kątnicy) [KRN].

Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niezależnie od tych czynników, najczęściej występuje utajone krwawienie jelitowe i ból brzucha.

Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należy jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień - biegunka z dużą ilością śluzu lub zaparcia. W raku odbytnicy można wyczuć guz podczas badania *per rectum*. Krwotoki lub perforacje zdarzają się rzadko. W 6% przypadków rak jelita grubego zaczyna się objawami niedrożności [Szczeklik 2012]. 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.

Diagnostyka

Endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi podstawę diagnostyki raka jelita grubego — umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne) [PTOK 2015]. Badanie histologiczne wycinka pobranego podczas kolonoskopii, a następnie całego wyciętego guza, jest podstawą do rozpoznania, określenia jego zróżnicowania oraz klasyfikacji [Szczeklik 2012].

Do oceny zaawansowania procesu nowotworowego raka jelita grubego (w tym raka kątnicy, okrężnicy, esicy, zagięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy stosuje się klasyfikację TNM Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC). Obecnie obowiązuje 8. edycja z 2016 roku. System klasyfikacji TNM opiera się na 3 składowych:

T – wielkości/rozległości guza pierwotnego; N – braku lub obecności oraz rozległości przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych; M – braku lub obecności przerzutu odległego [KRN].

Tabela 6. Stopniowanie raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetki 5-letnich przeżyć po operacji

Stopień	Klasyfikacja TNM	Opis	5-letnie przeżycie
0	Tis, N0, M0	rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	T1-T2, N0, M0	guz nieprzekraczający błony mięśniowej	85-100%
II	T3-T4, N0, M0	guz przekraczający ścianę jelita	50 - 80%
III	T1-T4, N1-N3	przerzuty w węzłach chłonnych	30 - 60%
IV	T1-T4, N0-N3, M1	przerzuty odległe	<5%

Leczenie nowotworów złośliwych jelita grubego

U chorych w stadium operacyjnym leczenie polega na resekcji części jelita z guzem i przynajmniej 5 cm marginesem oraz limfadenektomii obejmującej węzły chłonne do poziomu odejścia głównego naczynia tętniczego, a także węzły chłonne budzące podejrzenia obecności przerzutów. Podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. U chorych z tej grupy zawsze stosuje się uzupełniającą chemioterapię, o ile nie występują przeciwwskazania wynikające z obecności schorzeń współistniejących lub oczekiwanej długości życia [PTOK 2015].

Tabela 7. Leczenie chorych na raka jelita grubego w stadium operacyjnym

Stopień zaawansowania	Chirurgia	Chemioterapia uzupełniająca
0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0)	Resekcja miejscowa lub polipektomia	Brak wskazań
I (T2 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Brak wskazań
II (T3 N0 M0, T4 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	U chorych z czynnikami ryzyka
III (każde T N1-2 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Schemat dwulekowy z oksaliplatyną (FOLFOX, FLOX) lub schematy oparte o fluorouracyl (zalecane wlewy ciągłe) bądź doustne fluoropirymidyny (kapecytabina)

Po wyłącznym leczeniu chirurgicznym, u około 50% chorych w stadium operacyjnym dochodzi do nawrotu. Chemioterapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko nawrotu w tej grupie o około 15%. Wobec ograniczonej wartości czynników rokowniczych problemem pozostaje dobór chorych do leczenia uzupełniającego. Wyniki dużych badań randomizowanych oraz metaanalizy tych badań wskazują na znamienne korzyści z chemioterapii uzupełniającej u chorych w stopniu III oraz w stopniu II z kategorii wysokiego ryzyka nawrotu. Tę grupę definiują następujące kryteria: niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3 i G4), guz T4, naciekanie naczyń, zabieg chirurgiczny z powodu niedrożności, perforacja guza T3, dodatnie lub niepewne marginesy, ocena patologiczna mniej niż 12 węzłów chłonnych. Stwierdzenie jakiegokolwiek z wymienionych czynników u chorych w stopniu II stanowi wskazanie do chemioterapii uzupełniającej [Łacko 2011].

Tabela 8. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (zalecenia Polskiej Unii Onkologii 2013, aktualizacja 2015)

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
Kapecytabina	Kapecytabina	1250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 x razy dziennie, dzień 1.–14.	co 21 dni

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> jednocześnie z folinianem, dzień 1.	co 14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
FOLFOXIRI	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 1.	co 14 dni
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> jednocześnie z folinianem, dzień 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 2. i 3.	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	co 14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> , dzień 1.	
CAPOX (XELOX)	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 x dziennie, dzień 1.–14.	co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
Monoterapia irynotekaniem	Irynotekan	350 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	co 21 dni
Cetuksymab z FOLFIRI	Cetuksymab, FOLFIRI	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> , a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> (dawkowanie FOLFIRI <i>iw.</i>)	co 7/14 dni ¹
Panitumumab z FOLFOX-4	Panitumumab, FOLFIRI	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> (dawkowanie FOLFIRI <i>iw.</i>)	co 14 dni
Bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii)	Bewacyzumab FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> Dawki leków typowe	co 14 dni
Cetuksymab (w trzeciej linii)	Cetuksymab	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> , a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i>	co 7 dni
Panitumumab (w trzeciej linii)	Panitumumab	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i>	co 14 dni

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet [KRN].

Źródło: Raport AOTMiT OT.4320.4.2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych skorzystano z wewnętrznych danych AOTMiT dotyczących świadczeń finansowanych z budżetu płatnika publicznego. Dane obejmują liczbę chorych z rozpoznaniem ICD-10: C18–C20 w latach 2016–2018, z wyszczególnieniem liczby nowych rozpoznań. Wystąpiono także z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n med. Macieja Krzakowskiego.

Liczba chorych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C18–C20 uzyskana na podstawie danych AOTMiT jest znacząco większa od liczby wskazanej przez prof. Krzakowskiego, ponieważ dotyczy wszystkich

¹ [redacted]

rozpoznać, natomiast w swojej opinii prof. Krzakowski prawdopodobnie uwzględnił wyłącznie pacjentów objętych wskazaniem dla leku Vectibix, tj. z IV stopniem zaawansowania. Szacunki prof. Krzakowskiego są zbieżne z danymi zaprezentowanymi przez wnioskodawcę.

Dane epidemiologiczne uzyskane na podstawie świadczeń finansowanych z budżetu NFZ są wyższe od dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów przypuszczalnie ze względu na przedział czasowy, który dane obejmują: najnowsze dane KRN sięgają do 2010 roku, natomiast dane wewnętrzne AOTMiT (pochodzące z NFZ) dotyczą lat 2016–2018.

Pomimo różnic w ogólnych danych epidemiologicznych w zależności od źródła, oszacowania ostatecznej populacji dla leku Vectibix przedstawione przez wnioskodawcę są zbieżne z oszacowaniami analityków Agencji. Szczegółowe omówienie ograniczeń związanych z populacją znajduje się w rozdziale 6. AWA.

Tabela 9. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C18–C20 (dane AOTMiT)

Rok	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C18–C20	Liczba nowych dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C18–C20
2016	113 213	32 574
2017	116 367	31 067
2018	120 068	30 569

Tabela 10. Opinia eksperta klinicznego dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy)	2 000	8 000	50%	Oszacowanie własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych: ASCO, ESMO, American Collage of Gastroenterology, AGA (American Gastroenterological Association), NCCN, NCI

Dodatkowo korzystano z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 17-18.09.2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Wytyczne z 2011 roku wskazują na możliwość stosowania PAN w monoterapii (SIGN 2011) lub w ogóle nie wspominają o leczeniu tą substancją (NICE 2011, aktualizacja 2014). Francuska rekomendacja Prescrire 2013 nie zaleca łączenia panitumumabu ze schematami chemioterapeutycznymi FOLFOX lub FOLFIRI. Zgodnie z wytycznymi, takie połączenie nie wydłuża przeżycia, zwiększając jednocześnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Według rekomendacji Prescrire 2013 nie ma dowodów na skuteczność praktyczną

panitumumabu. Polskie wytyczne PTOK 2015 umożliwiają stosowanie panitumumabu z chemioterapią w schemacie FOLFOX. Wytyczne z 2016 roku (ESMO, ACS) jako jedną z opcji terapeutycznych zalecają stosowanie panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX/FOLFIRI, podkreślając rolę profilowania genetycznego KRAS, NRAS przed rozpoczęciem leczenia. Najnowsze wytyczne uzależniają dobór opcji terapeutycznej dodatkowo od obecności mutacji w genie BRAF i od umiejscowienia guza: SEOM 2018 i NCCN 2019 zalecają stosowanie PAN w przypadku guza umiejscowionego lewostronnie. Wytyczne AHS 2018 także uzależniają skuteczność leczenia od umiejscowienia guza pierwotnego (okrężnica dystalna lub proksymalna).

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne	
<p>PTOK 2015 (Polska)</p>	<p><u>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 fluoropirydyną 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 aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (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> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab <p>Wartość bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, zwężki ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuksymab <p>Dane dotyczące wartości cetuksymabu dodanego do CTH pierwszej linii są sprzeczne. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan genu KRAS, wskazują, że przeciwciało 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 anty-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> <ul style="list-style-type: none"> • Panitumumab <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>Źródło: Potemski P., Polkowski W., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Nowotwory układu pokarmowego, 12.2015, s 192 – 194.</p> <p>Brak informacji o konflikcie interesów i sile zaleceń.</p>
Zagraniczne wytyczne	
<p>NCCN 2018, NCCN 2019 (USA)</p>	<p>Leczenie systemowe zaawansowanego/przerzutowego raka okrężnicy i raka odbytnicy:</p> <p>Aktualna terapia systemowa rozsianego raka jelita grubego obejmuje leczenie skojarzone lub monoterapię za pomocą bewacyzumabu i: kapecytabiny, fluorouracylu z leukoworyną, FOLFOX, CAPEOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI (2A)</p> <p>Panitumumab i cetuksymab mogą być stosowane w monoterapii (2B) lub w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI (2A).</p> <p>Panitumumab i cetuksymab mogą być stosowane w przypadku braku mutacji KRAS, NRAS, BRAF, przy lewostronnym umiejscowieniu guza.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Brak informacji o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p>AHS 2018 (Kanada)</p>	<p>Leczenie przerzutowego raka jelita grubego</p> <p>Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w stadium IV choroby powinno być poprzedzone testami 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. Czynnikiem prognostycznym jest także umiejscowienia guza, które dodatkowo wpływa na dobór terapii: stosowanie leków anti-EGFR w pierwszej linii u pacjentów z genem RAS typu dzikiego jest skuteczne u pacjentów z pierwotnym guzem w okrężnicy dystalnej, natomiast nie przynosi efektów, jeżeli pierwotny guz jest w okrężnicy proksymalnej.</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 dla drugiej linii leczenia) <p>Nie należy podawać inhibitorów EGFR z bewacyzumabem, ponieważ badania kliniczne nad tą kombinacją wykazały gorsze efekty terapeutyczne.</p> <p><i>Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>SEOM 2018 (Hiszpania)</p>	<p>Rekomendacje dla I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC)</p> <p>Podczas wyboru opcji terapeutycznej należy brać pod uwagę status mutacji KRAS, NRAS i BRAF oraz umiejscowienie guza (prawy- lub lewostronne). Pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego przerzutowego raka jelita grubego powinna opierać się na chemioterapii skojarzonej z przeciwciałem anti-EGFR (panitumumab, cetuksymab) lub bewacyzumabem.</p> <p>Chemioterapia obejmuje parę: fluorouracyl lub kapecytabina z oksaliplatyną lub irynotekaniem. Skojarzenia kapecytabiny z irynotekaniem i przeciwciał anti-EGFR z kapecytabiną nie są zalecane.</p> <p>Chemioterapia obejmująca fluorouracyl, oksaliplatynę i irynotekan (FOLFOXIRI) udowodniła skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach III fazy, zarówno z bewacyzumabem i bez niego (I,A).</p> <p>Badania dowodzą, że chemioterapia skojarzona z anti-EGFR (panitumumab, cetuksymab) jest skuteczniejsza w pierwszej linii leczenia u pacjentów z lewostronnym umiejscowieniem guza, natomiast skojarzenie bewacyzumab + chemioterapia przynosi większe korzyści chorym z prawostronnym usytuowaniem guza (I,A).</p> <p>W przypadku mutacji RAS lub BRAF, niezależnie od umiejscowienia guza, rekomendowana jest chemioterapia połączona z bewacyzumabem (I,A). U pacjentów z mutacją BRAF i prawostronnym umiejscowieniem guza, największe korzyści może przynieść FOLFOXIRI z bewacyzumabem.</p> <p><i>Część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne ;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>ACS 2016 (USA)</p>	<p>Rak okrężnicy lub rak odbytnicy stadium IV, leczenie:</p> <p>Leczenie operacyjne w przypadku nowotworu w tym stadium jest rzadką praktyką, istnieje niewiele miejsc przerzutów, które można poddać resekcji (wątroba, płuca) co może przedłużyć życie pacjenta. Chemioterapia u pacjentów poddanych operacji jest stosowana zarówno przed jak i po operacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku nieresekcyjnych przerzutów i guza, chemioterapia może być podana w celu zmniejszeniu objętości zmian i podjęcia próby ich usunięcia. W przypadku przerzutów do wątroby inną możliwością jest zastosowanie ablacji lub embolizacji.</p> <p>Większość pacjentów w stadium IV otrzymuje chemioterapię i/lub terapie ukierunkowane molekularnie. Do stosowanych schematów leczenia należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX: leukoworyna, fluorouracyl i oksaliplatyna, • FOLFIRI: leukoworyna, fluorouracyl i irynotekan, • CAPEOX: kapecytabina i oksaliplatyna, • FOLFOXIRI: leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna i irynotekan, • Jeden z powyższych schematów chemioterapii oraz leczenie ukierunkowane molekularnie za pomocą: anti-VEGF (bewacyzumab, aflibercept lub ramucyrumab) lub anti-EGFR (cetuksymab lub panitumumab), • fluorouracyl i leukoworyna + leczenie ukierunkowane molekularnie, • kapecytabina + leczenie ukierunkowane molekularnie, • irynotekan + leczenie ukierunkowane molekularnie, • monoterapia cetuksymabem /panitumumabem /regorafenibem / triflurydyną i tipiracylem. <p>Wybór schematu terapeutycznego zależy m.in. od wcześniejszego leczenia i ogólnego stanu zdrowia.</p> <p><i>Brak informacji o konflikcie interesów i sile zaleceń.</i></p>
ESMO 2016 (Europa)	<p>I linia leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego</p> <p>Typowa terapia choroby przerzutowej opiera się na chemioterapii skojarzonej fluoropirymidyny z oksaliplatyną lub irynotekaniem (FOLFOX lub FOLFIRI). Wykazano, że preparaty anti-VEGF (bewacyzumab) oraz anti-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> <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 fluorouracyl/leukoworyna/irynotekan i w skojarzeniu z fluorouracyl/leukoworyna lub kapecytabiną w leczeniu pierwszego rzutu [I, B]. W badaniu III fazy wykazano także, że bewacyzumab w połączeniu z fluoropirymidyną i oksaliplatyną wydłuża PFS, jednak bez wpływu na 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 ograniczone jest do pacjentów z mCRC bez mutacji w genie RAS (typ dziki). Występująca mutacja stanowi negatywny czynnik predykcyjny: leczenie nie jest wtedy skuteczne. 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 z 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>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"> o chemioterapią skojarzoną FOLFOX/CAPEOX/FOLFIRI; o chemioterapią FOLFOXIRI u wybranych pacjentów, u których celem jest redukcja objętości guza i potencjalnie u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF [I,B]; o fluoropirymidyną w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia agresywnego [I,B], • Cytuksymab i panitumumab należy stosować w połączeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFOX/FOLFIRI [I,A]; <p>Leki na bazie kapecytabiny i fluorouracylu nie powinny być skojarzone z preparatami anti-EGFR [I,A].</p> <p><i>Część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</i></p> <p><i>Sila dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne ;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>SIGN 2011 (aktualizacja 2016) (Szkocja)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące pierwszej linii chemioterapii w nieoperacyjnym, przerzutowym raku jelita grubego:</p> <p>Możliwe do zastosowania są leki w skojarzeniu (fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, iryrotekan, oksaliplatyna, bewacyzumab, cetuksymab) lub w monoterapii (fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, iryrotekan, tegafur-uracyl, cetuksymab, panitumumab). Chemioterapia skojarzona fluorouracyl/leukoworyna/oksaliplatyna (FOLFOX) i fluorouracyl/leukoworyna/iryrotekan (FOLFIRI) charakteryzują się lepszą odpowiedzią na leczenie i wydłużeniem okresu bez progresji choroby w porównaniu do monoterapii fluorouracylem, przy zachowaniu dobrego stanu pacjenta i funkcji narządów (A).</p> <p><i>Brak informacji o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>A – przynajmniej jedna metaanaliza wysokiej jakości, przegląd systematyczny albo badanie RCT o bardzo niskim ryzyku błędu dotyczące bezpośrednio przedmiotowej populacji; ogólnie spójne dowody oparte o poprawną metaanalizę, przegląd systematyczny lub badanie RCT o niskim ryzyku błędu dotyczące bezpośrednio przedmiotowej populacji;</i></p> <p><i>B – dowody oparte na wysokiej jakości przeglądzie systematycznym badań kohortowych; dowody oparte na ekstrapolacji danych z przynajmniej jednej metaanalizy wysokiej jakości, przeglądu systematycznego albo badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu dotyczącego bezpośrednio przedmiotowej populacji; dowody oparte na ekstrapolacji danych z poprawnej metaanalizy, przeglądu systematycznego lub badania RCT o niskim ryzyku błędu dotyczącego bezpośrednio przedmiotowej populacji;</i></p> <p><i>C – ogólnie spójne dowody oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach kohortowych z niskim ryzykiem błędu, dotyczące bezpośrednio przedmiotowej populacji; dowody oparte na ekstrapolacji danych z wysokiej jakości przeglądu systematycznego badań kohortowych;</i></p> <p><i>D – opisy przypadków, opinie ekspertów, dane ekstrapolowane z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych z niskim ryzykiem błędu.</i></p>
<p>NICE 2011 (aktualizacja 2014) (Wielka Brytania)</p>	<p>Zgodnie w rekomendacją NICE 2011, w chemioterapii przerzutowego nowotworu jelita grubego w I linii leczenia zaleca się stosowanie oksaliplatyny i iryrotekanu 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 folinowym). 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 oksaliplatyną i kapecytabiną lub fluorouracylem i kwasem folinowym, jak również stosowania w I linii leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI lub fluorouracyl / leukoworyną.</p> <p><i>Brak informacji o konflikcie interesów i sile zaleceń.</i></p>
<p>Prescrire 2013 (Francja)</p>	<p>Dodanie panitumumabu do stosowanych schematów FOLFOX lub FOLFIRI nie wydłuża przeżycia, zwiększając jednocześnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Nie ma dowodów na skuteczność praktyczną panitumumabu.</p> <p><i>Brak informacji o konflikcie interesów i sile zaleceń.</i></p>

Skróty: ACS – American Cancer Society, AHS – Alberta Health Services, CAPOX – chemioterapia: kapecytabina i oksaliplatyna, CTH – chemioterapia, EMA – European Medicines Agency, ESMO – European Society for Medical Oncology, FOLFIRI – chemioterapia: fluorouracyl, folinian wapniowy, iryrotekan, FOLFOX – chemioterapia: fluorouracyl, folinian wapniowy, oksaliplatyna, FOLFOXIRI – chemioterapia: fluorouracyl, folinian wapniowy, oksaliplatyna, iryrotekan, mCRC – przerzutowy rak jelita grubego, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, RR – odpowiedź na leczenie, SEOM – Sociedad Espanola de Oncologia medica, SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, XELOX – chemioterapia: kapecytabina, oksaliplatyna.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku przygotowania opracowania otrzymano odpowiedź od jednego eksperta klinicznego: prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegóły opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opinia prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Brak możliwości ponownego stosowania oksaliplatyny u chorych otrzymujących wcześniej lek w ramach pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie dostrzegam.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie dostrzegam zagrożeń.
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Chorzy z czynnikami ryzyka neurotoksyczności (np. wieloletnia cukrzyca).
Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	–
Oszacowanie u jakiego odsetka chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego leczonych cetuksymabem, lek ten jest podawany co 7 dni, a u jakiego co 14 dni	Większość chorych powinna otrzymywać cetuksymab w I linii w rytmie 2-tygodniowym. Wykorzystanie rytmu 7-dniowego może być związane z uwarunkowaniami rozliczeniowymi i finansowaniem przez NFZ (nie wykluczam, że w rzeczywistości wielu chorych otrzymuje – niepotrzebnie – cetuksymab co 7 dni).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. w katalogu chemioterapii widnieją następujące substancje czynne wskazane w leczeniu złośliwego nowotworu jelita grubego (ICD-10 C18–C20): kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreatyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

W ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)” finansowane są: aflibercept, bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab. Bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab są substancjami możliwymi do zastosowania w pierwszej linii leczenia, natomiast aflibercept jest zarezerwowany dla kolejnej linii leczenia. Bewacyzumab jest refundowany w leczeniu pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu KRAS lub NRAS. Cetuksymab i panitumumab są stosowane u chorych z genami KRAS, NRAS i BRAF typu dzikiego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wskazał terapię skojarzoną CET+FOLFIRI. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Leczenie skojarzone cetuksymab + FOLFIRI	<ul style="list-style-type: none"> Rozpatrywany program lekowy dopuszcza finansowanie dwóch schematów leczenia w populacji docelowej: CET+FOLFIRI i PAN+FOLFOX. Program lekowy wyznacza schematy leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia: CET+FOLFIRI -> BEV+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX -> AFLI+FOLFIRI. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji, po zastosowaniu chemioterapii FOLFIRI w pierwszej linii, jedynym możliwym schematem w drugiej linii jest BEV+FOLFOX. Sytuacja ta dotyczy jednakowo schematów CET+FOLFIRI i PAN+FOLFIRI stosowanych w pierwszej linii leczenia. 	Wybór komparatora należy uznać za zasadny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz aktualnym stanem refundacji w Polsce.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<ul style="list-style-type: none">W przypadku kwalifikacji do programu lekowego i rozpoczęcia leczenia od schematu chemioterapeutycznego FOLFIRI, lekarz prowadzący będzie miał możliwość wyboru pomiędzy alternatywnymi substancjami stanowiącymi uzupełnienie chemioterapii: PAN lub CET.	

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii panitumumabem w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w porównaniu do terapii cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia zaawansowanego, przerzutowego raka jelita grubego (mCRC). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia. Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w leczeniu mCRC.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	I etap - dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami RAS bez mutacji (typ dziki, WT), uprzednio nieleczeni z powodu choroby przerzutowej, bez możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów. II etap - dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami KRAS bez mutacji (typ dziki, WT), uprzednio nieleczeni z powodu choroby przerzutowej, bez możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio leczeni z powodu mCRC.	Wyszukiwanie badań pierwotnych wnioskodawca przeprowadził w dwóch etapach. Ponieważ w ramach wyszukiwania w populacji RAS WT nie odnaleziono badań przedstawiających wyniki jakości życia oraz niewystarczające dane odnośnie bezpieczeństwa, wnioskodawca przeprowadził ponowne wyszukiwanie, w populacji szerszej KRAS WT*. Wnioskodawca w kryteriach wykluczenia nie uwzględnił obecności mutacji BRAF V600 E uzasadniając to brakiem odpowiednich badań, których wyniki odnosiłyby się do analizowanej populacji (wg zapisów proponowanego programu lekowego pacjenci z tą mutacją nie będą włączani do leczenia wnioskowaną terapią). Tam gdzie było to możliwe analitycy Agencji uzupełnili wyniki dla populacji RAS+BRAF WT.
Interwencja	Panitumumab (6 mg/kg m.c., dożylnie) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, tj. irynotekan (180 mg/m ² p.c., dożylnie przez 90 min, leukoworyna (400 mg/m ² p.c., dożylnie, przez 120 min oraz fluorouracyl 400 mg/m ² p.c. w bolusie, a następnie 2,400–3,000 mg/m ² p.c. we wlewie ciągłym)	Inna niż wyżej wymieniona.	Brak uwag
Komparatory	Cetuksymab (początkowa dawka 400 mg/m ² p.c., kolejne cotygodniowe dawki 250 mg/m ² p.c.) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (dawkowanie analogiczne jak w przypadku interwencji). W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie lub	Niezgodny z założonymi	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	zestawienie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • hospitalizacja; • odsetek chorych z progresją choroby lub zgonem; • czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia; • remisja; • resekcja przerzutów; a także wszystkie punkty końcowe służące do oceny profilu bezpieczeństwa. W przypadku porównania pośredniego bądź zestawienia badań jednoramiennych (oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) oceniających komparator analizowano jedynie punkty końcowe dotyczące skuteczności zbieżne z punktami końcowymi z badań dla interwencji. W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa nie stosowano takiego ograniczenia, gdyż dążono do przedstawienia szerokiej oceny profilu bezpieczeństwa (w ramach analizy badań CET+FOLFIRI uwzględniano zdarzenia niepożądane w tych samych stopniach nasilenia jak w badaniach PAN+FOLFIRI)	Nie zgodne z założonymi	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora); • Przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; • Publikacje pełnotekstowe wraz z materiałami konferencyjnymi, jeżeli w materiałach tych zostały przedstawione dodatkowe dane 	<ul style="list-style-type: none"> • Materiały konferencyjne do badań, które nie zostały dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej; materiały konferencyjne zawierające te same dane co pełny tekst publikacji badania 	Brak uwag

* populacja KRAS WT obejmuje również pacjentów z mutacjami NRAS oraz KRAS exon 3 i 4, natomiast pacjenci ci są wyłączeni z populacji RAS WT

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (fluorouracyl, folinian wapnia, irynotekan), WT - typ dziki, mCRC - zaawansowany, przerzutowy raka jelita grubego

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Przeгляд systematyczny badań wtórnych i pierwotnych wnioskodawca przeprowadził w trzech etapach. W pierwszym etapie wyszukiwano przeglądy systematyczne (z metaanalizami lub bez metaanaliz) dotyczące wnioskowanej technologii i wskazania, nie ograniczając strategii do wnioskowanego komparatora. W drugim

etapie wyszukiwano badania pierwotne wg schematu PICO w populacji RAS WT (bez mutacji typu KRAS i NRAS). Ponieważ nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę jakości życia oraz pełnego profilu bezpieczeństwa populacji docelowej, przeprowadzono trzeci etap wyszukiwania, w którym wyszukiwano dane w populacji szerszej - KRAS WT, czyli wśród pacjentów tylko bez mutacji typu KRAS.

Ponieważ w większości odnalezionych badań nie podano informacji o obecności lub braku mutacji w genie BRAF V600E wśród pacjentów biorących w nich udział, przy włączaniu badań do analizy wnioskodawca nie zastosował kryterium braku obecności tej mutacji, aby nie wykluczać badań umożliwiających porównanie wyników wnioskowanej technologii z komparatorem (wyniki dotyczące subpopulacji BRAF WT przedstawiono jedynie w publikacji Karthaus 2016).

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 27 marca 2019 r. Ponadto wnioskodawca przeszukał strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA DrugLib, WHO Uppsala Monitoring Centre) i rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 14 sierpnia 2019 r. W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji odnaleźli 1 dodatkową publikację Degirmencioglu 2019 opisującą retrospektywną analizę I linii leczenia pacjentów z mCRC panitumumabem, cetuksymabem lub bewacizumabem w skojarzeniu ze schematami chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX. Na prośbę Agencji, zawartą w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o wyniki tego badania.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł żadnego badania bezpośrednio porównującego wnioskowaną technologię (PAN+FOLFIRI) z wybranym komparatorem (CET+FOLFIRI). Odnalezione badania nie pozwoliły również na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy tymi terapiami. W związku z tym wnioskodawca poprzestał na przedstawieniu zestawienia wyników pojedynczych ramion z odnalezionych badań.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- 1 przegląd systematyczny Chen 2016, w którym przeprowadzono metaanalizę 11 badań klinicznych przeprowadzonych w populacji mCRC. Tylko jedno spośród włączonych badań (Köhne 2012) dotyczyło stosowania schematu PAN+FOLFIRI w I linii leczenia.
- 4 badania oceniające PAN+FOLFIRI:
 - badanie eksperymentalne, jednoramienne Köhne 2012 (publikacje Köhne 2012, Karthaus 2016, Thaler 2012),
 - badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017), porównujące PAN+FOLFIRI z PAN+FOLFOX4,
 - badanie jednoramienne Geredeli 2018,
 - badanie retrospektywne z grupą kontrolną Dawoud 2014, porównujące PAN+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI,
- 5 badań oceniających CET+FOLFIRI:
 - badanie randomizowane FIRE-3 (Heinemann 2014), porównujące CET+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI,
 - badanie randomizowane CRYSTAL (Van Cutsem 2015, Van Cutsem 2009, Lang 2013), porównujące CET+FOLFIRI z FOLFIRI,
 - badanie eksperymentalne, jednoramienne CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CET+FOLFIRI,

- o badanie randomizowane Ocvirk 2010 porównujące CET+FOLFIRI z CET+FOLFOX6,
- o badanie jednoramienne Dermatux (Schimanski 2017).

Odnaleziony przegląd systematyczny Chen 2016 przedstawia wyniki metaanalizy 11 badań klinicznych, obejmujących łącznie 1338 pacjentów, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej panitumumabu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z mCRC. Tylko 7 z tych badań analizowano status KRAS, a jedynie jedno spośród włączonych badań dotyczyło stosowania schematu PAN+FOLFIRI w I linii leczenia (Köhne 2012). Ze względu na fakt, iż wyniki badania Köhne 2012 zostały opisane w ramach badań pierwotnych analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania wyników przeglądu Chen 2016.

Do AKL włączono również badanie Degirmencioglu 2019 odnalezione w ramach weryfikacyjnego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez analityków Agencji. Badanie to przedstawia wyniki retrospektywnej analizy porównującej skuteczność leczenia (w ramach I linii) pacjentów mCRC schematami chemioterapii (FOLFIRI lub FOLFOX) w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi (panitumumabem, cetuksymabem lub bewacyzumabem).

Szczegółową charakterystykę badań dotyczących wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Degirmencioglu 2019 Źródło finansowania: Turkish Oncology Group	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne. <u>Interwencje:</u> Panitumumab + FOLFIRI, Cetuksymab + FOLFIRI, Bewacyzumab + FOLFIRI, Panitumumab + FOLFOX, Cetuksymab + FOLFOX, Bewacyzumab + FOLFOX, <u>Okres obserwacji:</u> b.d.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 18 r.ż.; • Zdiagnozowany nieresekcyjny, przerzutowy rak jelita grubego (mCRC); • Potwierdzony status KRAS WT nowotworu ; • Pełna medyczna historia diagnozy raka jelita grubego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Występowanie mutacji KRAS; • Wcześniejsze leczenie mCRC chemioterapią lub inną systemową terapią antynowotworową; <u>Liczba pacjentów w poszczególnych ramionach:</u> Panitumumab + FOLFIRI - 11 Cetuksymab + FOLFIRI - 62 Bewacyzumab + FOLFIRI - 63 Panitumumab + FOLFOX - 21 Cetuksymab + FOLFOX - 30 Bewacyzumab + FOLFOX - 51	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite (OS); • Bezpieczeństwo
Köhne 2012 (Köhne 2012, Karthaus 2016) Źródło finansowania: Amgen (Europe) GmbH	Jednoramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy; <u>Interwencja:</u> Panitumumab + FOLFIRI (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6 mg/kg przez 60 minut (± 15 minut)). <u>Okres obserwacji:</u> Średnia: 39,5 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 18 r.ż.; • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nieresekcyjny, przerzutowy rak jelita grubego lub odbytnicy; • Stan sprawności wg ECOG 0-2*. Wszystkie zmiany chorobowe musiały zostać ocenione 28 dni przed rekrutacją, a tkanka nowotworu pierwotnego lub przerzutowego musiała być dostępna do analizy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Występowanie niewyleczonych i symptomatycznych przerzutów do CNS; • Występowanie mutacji KRAS; • Wcześniejsze leczenie mCRC chemioterapią lub inną systemową terapią antynowotworową (również anti-EGFR) z wyłączeniem leczenia adjuwantowego, które przeprowadzono ≥ 6 miesięcy od włączenia do badania; • Radioterapia przeprowadzono co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania (pacjenci musieli wyzdrowieć ze wszystkich działań 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS), <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia progresji; • Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST; • Czas trwania odpowiedzi na leczenie; • Częstość przeprowadzania resekcji; • Częstość hospitalizacji; • Bezpieczeństwo, • Jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>niepożądanych związanych z toksycznością radioterapii);</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinicznie istotna choroba sercowo - naczyniowa; <p>Wszyscy pacjenci musieli przedstawić pisemną zgodę na przeprowadzenie badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 145</p>	
<p>PLANET-TTD (Carrato 2017)</p> <p>Źródło finansowania: Amgen SA</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy;</p> <p><u>Interwencja:</u> Panitumumab + FOLFIRI (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6mg/kg przez 30-90 minut (± 15 minut))</p> <p><u>Komparator:</u> Panitumumab + FOLFOX4 (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6mg/kg przez 30-90 minut (± 15 minut))</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana 132 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 r.ż.; Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nieresekcyjny, przerzutowy, wcześniej nieleczonego raka jelita grubego lub odbytnicy; Potwierdzony statusem KRAS WT nowotworu; Pacjenci z co najmniej 4 przerzutami do wątroby lub przerzutami o wielkości powyżej 10 cm; Nieoperacyjna zmiana ograniczająca funkcje wątroby (LLD) wg kryteriów lokalnych chirurgów wątroby; Nawrót choroby po leczeniu uzupełniającym 5-fluorouracylem / kwasem folinowym lub kapecytabiną z radioterapią lub bez radioterapii z okresem wolnym od choroby (DFI) > 6 miesięcy, lub w schemacie opartym na oksaliplatynie z DFI > 12 miesięcy; Nawrót po leczeniu chirurgicznym i/lub radioterapii bez leczenia adjuwantowego lub diagnoza de novo; Stan sprawności wg Karnofsky $\geq 70\%^{**}$; Co najmniej jedną jednoznacznie mierzalną zmianę zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (mRECIST). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Występowanie mutacji KRAS; Wcześniejsze leczenie mCRC chemioterapią, immunoterapią, przeciwciałami monoklonalnymi lub terapią hormonalną; Wcześniejsze leczenie chirurgiczne lub radioterapia w ciągu ostatnich 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa PAN+FOLFIRI: 39 Grupa PAN+FOLFOX: 38</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite Przeżycie bez progresji choroby (PFS), <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST; Częstość przeprowadzania resekcji; Bezpieczeństwo,
<p>Geredeli 2018</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Retrospektywne, jednoośrodkowe (Turcja), badanie jednoramienne;</p> <p><u>Interwencja:</u> Panitumumab + FOLFIRI (podawany co 14 dni, PAN w dawce 6 mg/kg)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 r.ż.; Histologicznie potwierdzony nieresekcyjny, przerzutowy rak jelita grubego; Potwierdzony status KRAS WT i NRAS WT nowotworu; Stan sprawności wg ECOG 0-2*. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Występowanie mutacji KRAS i NRAS; Wcześniejsze leczenie mCRC chemioterapią lub inną systemową terapią antynowotworową; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 64</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji choroby (PFS), <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST;
<p>Dawoud 2014</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Retrospektywne, jednoośrodkowe (Zjed. Emiraty Arabskie), badanie III fazy;</p> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 r.ż.; Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nieresekcyjny, przerzutowy rak jelita grubego lub odbytnicy; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Panitumumab + FOLFIRI (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6 mg/kg przez 60 minut) <u>Komparator:</u> Bewacyzumab + FOLFIRI <u>Okres obserwacji:</u> 104 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z co najmniej 1 jednoznacznie mierzalną zmianą o długości co najmniej 10 mm według zmodyfikowanych wytycznych RECIST; Potwierdzony status KRAS WT nowotworu przez certyfikowane laboratorium; Stan sprawności wg ECOG 0-2*. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Występowanie przerzutów do CNS; Występowanie mutacji KRAS; Wcześniejsze leczenie mCRC chemioterapią lub inną systemową terapią antynowotworową; Klinicznie istotna choroba serca; Klinicznie istotna obwodowa neuropatia czuciowa; Aktywna choroba zapalna jelit; Występowanie owrzodzenia żołądka i dwunastnicy z symptomami niekontrolowanego krwawienia; Występowanie śródmiąższowej choroby płuc; Występowanie zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich lub innych istotnych zdarzeń żylnych; Występowanie skaz krwotocznych i / lub koagulopatii, z wyjątkiem dobrze kontrolowanej terapii przeciwzakrzepowej. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa PAN+FOLFIRI: 22 Grupa BEV+FOLFIRI: 20	<u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia Czas do wystąpienia oraz czas trwania remisji; Bezpieczeństwo

*skala przyjmuje zakres od 0 do 5, im wyższy wynik tym większa niepełnosprawność

** skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii (skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – śmierć),

Skróty: PAN - panitumumab, PLC - placebo, CET - cetuksymab, BEV – bewacyzumab, ECOG – skala oceny sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group, OS – przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby, CNS - Centralny Ośrodek Nerwowy, LLD - choroba ograniczająca funkcje wątroby (liver-limited disease), DFI - okres wolny od choroby.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do analizy za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (dla badania randomizowanego PLANET-TTD), skali NOS (dla badań eksperymentalnych bez randomizacji - Dawoud 2014 i Degirmencioglu 2019) oraz skali NICE (dla badań jednoramiennych - Köhne 2012 i Geredeli 2018).

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2. Przegląd systematyczny Chen 2016 otrzymał krytycznie niską ocenę w tej skali ponieważ posiadał więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu PLANET-TTD zostało ocenione jako wysokie w domenach: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów. Również ogólne ryzyko błędu systematycznego w tym badaniu zostało ocenione jako wysokie, co jest zgodne z oceną analityków Agencji. Wyniki oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Badanie PLANET-TTD
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	wysokie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie

Oceniany element	Badanie PLANET-TTD
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	wysokie

Jakość badania eksperymentalnego Dawoud 2014 oceniono na 9/9 punktów w skali NOS. Natomiast jakość retrospektywnego badania Degirmencioglu 2019 w tej skali oceniono na 8/9 punktów. Jakość badania jednoramiennego Geredeli 2018 oceniono na 5/8 punktów wg skali NICE, natomiast badania Köhne 2012 na 7/8 punktów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 125 w AKL wnioskodawcy):

- Uwzględnione badania znacznie różnią się pod względem metodyki, w szczególności pod względem długości okresów obserwacji;
- Zestawienie wyników ma jedynie charakter poglądowy, dlatego wnioski wynikające z tego zestawienia mogą wiązać się z pewnym ryzykiem niepewności;
- Część wyników z badania Köhne 2012 (Thaler 2012) oraz CRYSTAL (Lang 2013) odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
- W przypadku badania Ocvirk 2010 w części punktów końcowych odnotowano wyniki znacznie różniące się od wyników pozostałych badań oceniających CET+FOLFIRI. Różnice te mogą być spowodowane niewielką liczebnością grupy chorych. Wnioskowanie na podstawie tego badania jest dodatkowo utrudnione ze względu na fakt, że autorzy nie sprecyzowali okresu obserwacji;
- Badanie Geredeli 2018 nadal jest w toku trwania oraz nieznan jest dokładny okres obserwacji pacjentów w momencie odcięcia raportowanych wyników co wpływa na fakt, że w części punktów końcowych odnotowano wyniki znacznie różniące się od wyników pozostałych badań oceniających PAN+FOLFIRI;
- W przypadku badań oceniających CET+FOLFIRI oceniano jedynie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności zbieżne z punktami końcowymi z badań oceniających PAN+FOLFIRI (natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie punkty końcowe).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Niewielka populacja w ramionach badań stosujących wnioskowaną technologię (PAN+FOLFIRI): Degirmencioglu 2019 - 11 pacjentów, PLANET-TTD - 26 pacjentów, Dawoud 2014 - 22 pacjentów, co obniża wiarygodność przedstawionych wyników;
- Brak wyniku mediany przeżycia całkowitego skojarzenia PAN+FOLFIRI w badaniu Degirmencioglu 2019.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 125 w AKL wnioskodawcy):

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI ani badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych;
- Analiza została wykonana na podstawie zestawienia pojedynczych ramion z badań eksperymentalnych lub badań jednoramiennych;
- Jednym z kryteriów włączenia we wszystkie badania włączonych do analizy (oprócz badania CAPRI-GOIM) było od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG, co oznacza, że w badaniach tych uczestniczyła populacja szersza niż populacja określona w programie lekowym (0 do 1 punktów); odsetek chorych ze stanem sprawności 2 w skali ECOG był jednak niewielki (nieprzekraczający 10%); chorzy uczestniczący w badaniach mogli mieć zatem niższą sprawność (być w gorszym stanie ogólnym), co z kolei oznacza, że wyniki przez nich uzyskane mogą być gorsze niż w populacji o wyższej sprawności (0-1 punktów), co w przypadku analizy wyników można uznać za podejście konserwatywne;
- We włączonych do analizy badaniach nie istniało kryterium włączenia dotyczące nieresekcyjności przerzutów do wątroby (zgodne z programem lekowym) — w badaniach uczestniczyli chorzy z nieresekcyjną chorobą przerzutową, a nie jedynie z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby, w związku z czym analizowane wyniki dotyczą populacji szerszej niż populacja docelowa. Należy jednak zauważyć, iż niewątpliwie chorzy z populacji docelowej (z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby) stanowili część chorych włączonych do analizowanych badań — np. w badaniu Köhne 2012 38% pacjentów posiadało

jedynie nieoperacyjne przerzuty do wątroby, natomiast u kolejnych 48% przerzuty były zlokalizowane w wątrobie oraz innych narządach;

- W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania przeprowadzone w populacji RAS WT, jednak na ich podstawie nie była możliwa ocena jakości życia chorych oraz szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa interwencji badanej. Zatem wykonano dodatkowy etap przeglądu systematycznego nakierowany na uzupełnienie tych i innych punktów końcowych przy wykorzystaniu danych dla populacji nieznacznie szerszej: KRAS WT. Należy jednak podkreślić, że mutację w genie NRAS u chorych na mCRC stwierdza się znacznie rzadziej niż mutację w genie KRAS (tj. 4,1% vs 34,5% wg danych COSMIC²). Można, zatem przyjąć, że chorzy na mCRC KRAS WT stanowią większość populacji docelowej (RAS WT).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W przeglądzie systematycznym analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę nie uwzględniono kryterium wyłączenia pacjentów z mutacją BRAF V600E, które jest zawarte w proponowanym programie lekowym. Nieuwzględnienie tego kryterium w AKL jest jednak podejściem konserwatywnym, ponieważ włączenie pacjentów BRAF+ do analizy powoduje pogorszenie wyników skuteczności wnioskowanej technologii.
- Brak jest możliwości przeprowadzenia jakiegokolwiek porównania pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem ze względu na różną metodykę, populację czy okresy obserwacji w odnalezionych badaniach, w związku z czym wnioskowanie na podstawie analizy jest obarczone dużą niepewnością.
- Analitycy Agencji obliczyli ryzyko zgonu oraz ryzyko wystąpienia progresji choroby pomiędzy PAN+FOLFIRI a CET+FOLFIRI w badaniu Degirmencioglu 2019, ale wyniki należy interpretować ostrożnością ze względu na małą populację (11 pacjentów) w ramieniu PAN+FOLFIRI. Dodatkowo wyniki te dotyczą populacji KRAS WT, a więc szerszej niż wnioskowana.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszej analizie wnioskodawca przedstawił wyniki skuteczności ocenianej technologii (PAN+FOLFIRI) oraz komparatora (CET+FOLFIRI) dla populacji RAS WT lub KRAS WT. Tam gdzie były dostępne analitycy Agencji przedstawili dodatkowo wyniki w populacji pacjentów RAS+BRAF WT, czyli wśród chorych zarówno bez mutacji RAS jak i BRAF.

Dla każdego z punktów końcowych przedstawiono wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, a wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite

W badaniu Degirmencioglu 2019 w populacji KRAS WT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia zgonu pomiędzy grupami PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI.

Tabela 17. Analiza skuteczności - przeżycie całkowite (Degirmencioglu 2019)

Punkt końcowy*	Mediana okresu obserwacji [mies.]	PAN+FOLFIRI	CET+FOLFIRI	Peto OR (95%CI)
		n/N (%)	n/N (%)	
Przeżycie całkowite	b.d.	0/11 (0)	15/62 (24)	0,23 (0,05; 1,12) p=0,069

* obliczenia własne analityków Agencji

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl);

W pojedynczych ramionach badań dotyczących pacjentów RAS WT leczonych PAN+FOLFIRI wykazano, iż mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 26 do 49 miesięcy, natomiast wśród pacjentów RAS WT leczonych

² Dane epidemiologiczne COSMIC, Catalogue of somatic mutations in Cancer

http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue#sn=large_intestine&ss=all&hn=all&sh=all&in=t&src=tissue&all_data=n

CET+FOLFIRI odnotowano mediany OS od 28,4 do 33,1 mies. W populacji pacjentów KRAS WT mediana OS wyniosła odpowiednio 41 mies. wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI i od 19,9 do 23,5 mies. wśród leczonych CET+FOLFIRI.

Tabela 18. Analiza skuteczności - przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	Mediana (95% CI) [mies.]
Przeżycie całkowite (OS)	Populacja RAS WT			
	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD N=26	Mediana: 132	49 (31; 56)
		Geredeli 2018 N=64	b.d.	26 (23,1; 29,1)
	CET+FOLFIRI	FIRE-3 N=171	Mediana: 143	33,1 (24,5; 39,4)
		CRYSTAL N=178	Mediana: 203	28,4 (24,7; 31,6)
	Populacja KRAS WT			
	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD N=39	Mediana: 132	41 (22; 52)
	CET+FOLFIRI	Dermatux N=54	b.d.*	21,82 (16,82; 29,67)
		CRYSTAL N=316	Mediana: 203	23,5 (21,2; 26,3)
		Ocvirk 2010 N=28	Mediana leczenia CET: 24,5	19,9 (11,9; b.d.)

* badanie w toku, pacjenci pozostają nadal pod obserwacją

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl); b.d. - brak danych

Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu retrospektywnym Degirmencioglu 2019 wykazano istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia progresji choroby w grupie PAN+FOLFIRI w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI. Należy jednak zwrócić uwagę, że w tym badaniu nie występuje istotna statystycznie różnica w ryzyku wystąpienia progresji choroby (RR=0,29 (95% CI: 0,08; 1,03); p=0,55) pomiędzy obiema grupami.

Tabela 19. Analiza skuteczności - przeżycie całkowite (Degirmencioglu 2019)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	PAN+FOLFIRI	CET+FOLFIRI	OR (95% CI)*
		n/N (%)	n/N (%)	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	b.d.	2/11 (18)	39/62 (63)	0,13 (0,03; 0,66) p=0,014

* obliczenia własne analityków Agencji

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl);

W pojedynczych ramionach badań dotyczących pacjentów z RAS WT leczonych PAN+FOLFIRI wykazano, iż mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła od 11,2 do 15 miesięcy, natomiast wśród pacjentów z RAS WT leczonych CET+FOLFIRI odnotowano mediany PFS od 10,4 do 11,4 mies. W populacji pacjentów KRAS WT mediana PFS wyniosła odpowiednio od 14 do 31,4 mies. wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI i od 8,4 do 18 mies. wśród leczonych CET+FOLFIRI. W populacji RAS+BRAF WT (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej) mediana przeżycia bez progresji choroby w ramionach PAN+FOLFIRI wynosiła 13,2 mies. wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI i od 11,3 do 12 mies. wśród leczonych CET+FOLFIRI.

Tabela 20. Analiza skuteczności - przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie (N)	Czas obserwacji [tyg.]	Mediana (95% CI) [mies.]
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Populacja RAS WT			
	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD N=26	Mediana: 132	15 (7; 19)
		Köhne 2012 N=69	Średnia: 39,5	11,2 (7,6; 14,8)
		Geredeli 2018 N=64	b.d.	13 (9,6; 16,4)
	CET+FOLFIRI	FIRE-3 N=171	Mediana: 143	10,4 (9,5; 12,2)
		CAPRI-GOIM N=124	Mediana: 26	11,1 (9,2; 12,8)
		CRYSTAL N=178	Mediana: 203	11,4 (10,0; 14,6)
	Populacja KRAS WT			
	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD N=39	Mediana: 132	14 (7; 16)
		Degirmencioglu 2019 N=11	b.d.	31,4 (17,5; 45,3)
	CET+FOLFIRI	Dermatux N=54	b.d.	8,48 (7,72; 11,24)
		CRYSTAL N=316	Mediana: 203	9,9 (9,0; 11,3)
		Ocvirk 2010 N=28	Mediana leczenia CET: 24,5	8,4 (3,2; 11,3)
		Degirmencioglu 2019 N=62	b.d.	18,0 (11,7; 24,3)
	Populacja RAS+BRAF WT			
	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 N=59	Średnia: 39,5	13,2 (8,9; 17,0)
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM N=104	Mediana: 26	11,3 (9,4; 13,2)
CRYSTAL N=156		Mediana: 203	12,0 (11,2; 14,6)	

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl), b.d. - brak danych

Jakość życia

Wyniki odnośnie jakości życia pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI przedstawiono jedynie w badaniu Köhne 2012 (publikacja Thaler 2012) dla populacji KRAS WT (a więc szerszej niż wnioskowana). Jakość życia badano za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz QLQ-C30.

Ocena jakości życia według skali EQ-5D

EQ-5D (EuroQoL-5-Dimension) to dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Skala ma zakres od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Minimalna różnica istotna klinicznie dla tej części kwestionariusza EQ-5D to 0,06. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 - najlepszy. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 8.

Wśród pacjentów leczonych schematem PAN+FOLFIRI odnotowano poprawę stanu zdrowia ocenianą poprzez EQ-5D w zakresie wyniku ogółem oraz w domenach: sprawność ruchowa, samoopieka, codzienne czynności

oraz ból/dyskomfort. Jedynie w domenie niepokój/przygnębienie odnotowano pogorszenie wyniku. Zmiany nie były istotne klinicznie.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności PAN+FOLFIRI- jakość życia wg EQ-5D (Thaler 2012)

Punkt końcowy	Podskala	Czas oceny	Wynik początkowy Średnia (SD)	Wynik końcowy Średnia (SD)	Zmiana wyniku (SD)	
Jakość życia wg EQ-5D	Ogółem - chorzy, u których odnotowano odpowiedź	8 tyg.	0,81 (0,28)	0,86 (b.d.)	0,05 (0,28)	
		16 tyg.	0,81 (0,28)	0,88 (b.d.)	0,07 (0,28)	
		24 tyg.	0,81 (0,28)	0,86 (b.d.)	0,05 (0,28)	
		32 tyg.	0,81 (0,28)	0,83 (b.d.)	0,02 (0,28)	
	Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	Sprawność ruchowa		0,81 (0,28)	0,86 (b.d.)	0,05 (0,37)
		Samoopieka		1,13 (0,34)	1,17 (0,38)	0,04 (b.d.)
		Codzienne czynności		1,05 (0,23)	1,14 (0,35)	0,09 (b.d.)
		Ból/dyskomfort		1,29 (0,56)	1,39 (0,60)	0,1 (b.d.)
		Niepokój/depresja		1,45 (0,58)	1,53 (0,56)	0,08 (b.d.)
			1,26 (0,50)	1,25 (0,44)	-0,01 (b.d.)	

Skróty: SD - odchylenie standardowe, b.d. - brak danych

Ocena jakości życia według skali QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire) służy do oceny jakości życia wynikającej ze stanu zdrowia. Zawiera 15 domen określających m.in. sprawność psychoruchową, funkcjonowanie emocjonalne i społeczne, objawy związane z chorobą i ocenę ogólnego zdrowia. Każdy z punktów jest oceniany przez badanych w opisowej skali, a następnie przeliczany na indywidualną punktację w zakresie od 0 do 100. Lepsza jakość życia jest wskazywana przez wyższy wynik w skali funkcjonalnej i niższy w skali oceny objawów, zatem zmiana ze znakiem dodatnim wskazuje na poprawę stanu pacjenta w skali funkcjonowania i pogorszenie w skali oceny objawów. Minimalna istotna klinicznie różnica w skali QLQ-C30 jest różna dla poszczególnych domen i zawiera się w przedziale od 1,5 do 18,9.

Jakość życia wśród chorych leczonych PAN+FOLFIRI mierzona wg kwestionariusza QLQ-C30 uległa poprawie w zakresie funkcjonowania w rolach oraz funkcjonowania poznawczego, natomiast pogorszyła się w domenach: funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie fizyczne. Zmiany nie były jednak istotne klinicznie. W publikacji nie podano wyniku jakości życia ogółem mierzonej kwestionariuszem QLQ-C30.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności PAN+FOLFIRI- jakość życia wg EQ-5D (Thaler 2012)

Punkt końcowy	Podskala	Czas oceny	Wynik początkowy Średnia (SD)	Wynik końcowy Średnia (SD)	Zmiana wyniku (SD)
Jakość życia wg QLQ-C30	Ogółem		b.d.	b.d.	b.d.
	Funkcjonowanie w rolach	Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	26,1 (33,4)	30,0 (33,3)	3,9 (b.d.)
	Funkcjonowanie poznawcze		10,2 (17,7)	13,3 (19,7)	3,1 (b.d.)
	Funkcjonowanie emocjonalne		24,3 (23,1)	22,1 (20,0)	-2,2 (b.d.)
	Funkcjonowanie społeczne		25,8 (33,4)	25,7 (27,8)	-0,1 (b.d.)
	Funkcjonowanie fizyczne	48 tyg.	71,7 (20,1)	71,3 (20,5)	-0,4 (b.d.)

Skróty: SD - odchylenie standardowe, b.d. - brak danych

Pozostałe punkty końcowe

Odpowiedź na leczenie

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzono ocenę całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, ocenę stabilizacji, progresji i kontroli choroby (definiowanej jako suma odpowiedzi całkowitej, częściowej

i stabilizacji choroby) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako suma odpowiedzi całkowitej i częściowej).

Wyniki dotyczące ww. punktów końcowych wskazują na podobną skuteczność schematów PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI zarówno w przypadku populacji RAS WT jak i KRAS WT. Należy jednak pamiętać o różnicach w ramach populacji, okresach obserwacji oraz metodyki poszczególnych badań. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – ocena odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)
Populacja RAS WT				
ORR	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 (Karthaus 2016)	Średnia: 39,5	40/68 (58,8)
		PLANET-TTD (Carrato 2017)	Mediana: 132	19/26 (73,1)
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	Mediana: 26	77/124 (62,1)
		FIRE-3 (Heinemann 2014)	Mediana: 143	112/171 (65,5)
		CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	Mediana: 203	118/178 (66,3)
CR	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 (Karthaus 2016)	Średnia: 39,5	2/68 (2,9)
		Geredeli 2018	b.d.	3/64 (4,7)
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	Mediana: 26	8/124 (6,5)
		FIRE-3 (Heinemann 2014)	Mediana: 143	9/171 (5,3)
		CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	Mediana: 203	2/178 (1,1)
PR	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 (Karthaus 2016)	Średnia: 39,5	38/68 (55,9)
		Geredeli 2018	b.d.	50/64 (78,1)
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	Mediana: 26	69/124 (55,6)
		FIRE-3 (Heinemann 2014)	Mediana: 143	103/171 (60,2)
		CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	Mediana: 203	116/178 (65,2)
StD	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 (Karthaus 2016)	Średnia: 39,5	22/68 (32,4)
		Geredeli 2018	b.d.	5/64 (7,8)
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	Mediana: 26	35/124 (28,2)
		FIRE-3 (Heinemann 2014)	Mediana: 143	26/171 (15,2)
		CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	Mediana: 203	48/178 (27,0)
PD	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 (Karthaus 2016)	Średnia: 39,5	5/68 (7,4)
		Geredeli 2018	b.d.	6/64 (9,4)
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	Mediana: 26	12/124 (9,7)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)
		FIRE-3 (Heinemann 2014)	Mediana: 143	10/171 (5,8)
		CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	Mediana: 203	7/178 (3,9)
DC*	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 (Karthaus 2016)	Średnia: 39,5	62/68 (91,2)
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	Mediana: 26	112/124 (90,3)
		CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	Mediana: 203	166/178 (93,3)
Populacja KRAS WT				
ORR	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD (Carrato 2017)	Mediana 132	26/39 (66,7)
	CET+FOLFIRI	Dermatux (Schimanski 2017)	b.d.	34/54 (63,0)
		CRYSTAL (Van Cutsem 2011)	Mediana 203	181/316 (57,3)
		Ocvirk 2010	Mediana leczenia CET 24,5	14/28 (50,0)

* kontrola choroby (DC) = odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja choroby

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl); ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; StD – stabilizacja choroby; PD - progresja choroby, DC - kontrola choroby, b.d. - brak danych

Resekcja

Przeprowadzenie resekcji wśród populacji chorych RAS WT możliwe było u 13% leczonych schematem PAN+FOLFIRI w czasie obserwacji 39,5 tyg. oraz u 53,8% chorych leczonych PAN+FOLFIRI w horyzoncie 132 tygodni, natomiast resekcję całkowitą przeprowadzono u 5,8% chorych stosujących ten schemat przez 39,5 tygodnia.

Przeprowadzenie resekcji przerzutów wśród populacji KRAS WT możliwe było u 46% chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz u od ok. 8% do 12% chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – ocena odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)
Populacja RAS WT				
Resekcja	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 (Karthaus 2016)	Średnia: 39,5	9/69 (13,0)
		PLANET-TTD (Carrato 2017)	Mediana: 132*	14/26 (53,8)
Resekcja całkowita	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012 (Karthaus 2016)	Średnia: 39,5	4/69 (5,8)
Populacja KRAS WT				
Resekcja przerzutów	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD (Carrato 2017)	Mediana: 132	18/39 (46,2)
	CET+FOLFIRI	FIRE-3 (Heinemann 2014)	Mediana: 143	36/297 (12,1)
		CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	Mediana: 203	25/316 (7,9)

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl),

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę terapii PAN+FOLFIRI lub CET+FOLFIRI.

Zgony

W badaniu PLANET-TTD w ramach populacji RAS WT zgony z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 11,5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. Nie raportowano w nim żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem tej terapii. W badaniach dotyczących stosowania CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania zgonu w analizowanej populacji.

W populacji KRAS WT u pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI zgony z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u 8,1% pacjentów w badaniu Köhne 2012 i u 7,7% chorych w badaniu PLANET-TTD. W tej populacji nie odnotowano żadnego zgonu spowodowanego leczeniem schematem PAN+FOLFIRI w badaniu PLANET-TTD oraz cetuksymabem w badaniu CRYSTAL.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa - częstość występowania zgonów

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	n/N (%)
Populacja RAS WT				
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD	Mediana: 132	3/26 (11,5)
Zgon spowodowany stosowaniem PAN i/lub FOLFIRI		PLANET-TTD	Mediana: 132	0/26 (0)
Populacja KRAS WT				
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012	Średnia: 39,5	7/86 (8,1)
		PLANET-TTD	Mediana: 132	3/39 (7,7)
Zgon spowodowany stosowaniem PAN i/lub FOLFIRI		PLANET-TTD	Mediana: 132	0/39 (0)
Zgon spowodowany stosowaniem CET	CET+FOLFIRI	CRYSTAL	Mediana: 130	0/173 (0)

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl)

Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane w populacji RAS WT leczonej PAN+FOLFIRI raportowano u 29% chorych w badaniu Köhne 2012, natomiast w badaniu PLANET-TTD nie stwierdzono takich przypadków. Działanie niepożądane ogółem występowały u 100% chorych w badaniu Köhne 2012, a działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wystąpiły u 61,5% chorych (PLANET-TTD) oraz u 72,5% (Köhne 2012). W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych w populacji RAS WT.

W populacji KRAS WT ciężkie działania niepożądane ogółem raportowano u 5,1% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. Działania niepożądane 3 i 4 stopnia odnotowano u 59% leczonych PAN+FOLFIRI (Köhne 2012) oraz u 35,7% leczonych CET+FOLFIRI (Ocvirk 2010). Najczęściej była to neutropenia i biegunka. Szczegółowe informacje na temat występowania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa - działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	n/N (%)
Populacja RAS WT				
Ciężkie działania niepożądane ogółem	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012	Średnia: 39,5	20/69 (29)
		PLANET-TTD	Mediana: 132	0/26 (0)
Działania niepożądane ogółem		Köhne 2012	Średnia: 39,5	69/69 (100)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	n/N (%)
Działania niepożądane 3 i 4 stopnia		Köhne 2012	Średnia: 39,5	50/69 (72,5)
		PLANET-TTD	Mediana: 132	16/26 (61,5)
Populacja KRAS WT				
Ciężkie działania niepożądane ogółem	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD	Mediana: 132	2/39 (5,1)
Działania niepożądane 3 i 4 stopnia, w tym:	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD	Mediana: 132	23/39 (59)
	CET+FOLFIRI	Ocivirk 2010	Mediana leczenia: 24,5	10/28 (35,7)
Neutropenia	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD	Mediana: 132	4/39 (10,3)
	CET+FOLFIRI	Ocivirk 2010	Mediana leczenia: 24,5	3/28 (10,7)
Biegunka	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD	Mediana: 132	4/39 (10,3)
	CET+FOLFIRI	Ocivirk 2010	Mediana leczenia: 24,5	2/28 (7,1)
Neuropatia	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD	Mediana: 132	0/39 (0)
	CET+FOLFIRI	Ocivirk 2010	Mediana leczenia: 24,5	0/28 (0)

Skróty: PAN - panitumumab, CET - cetuksymab, FOLFIRI - schemat chemioterapii (irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl)

Zdarzenia niepożądane

W populacji RAS WT ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 58% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w badaniu Köhne 2012 oraz u 26,9% chorych w badaniu PLANET-TTD. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u wszystkich chorych leczonych PAN+FOLFIRI (Köhne 2012). Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia u chorych leczonych tym schematem odnotowano u 85,5% chorych w badaniu Köhne 2012 i u 76,9% chorych w badaniu PLANET-TTD. Natomiast wśród chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia raportowano u 80,9% chorych (badanie CRYSTAL).

W populacji KRAS WT ciężkie zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia raportowano u ok. 38,5% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. Wśród nich najczęściej występowała biegunka oraz wymioty. Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia ogółem występowały u od 73,3% (w badaniu Köhne 2012) do 76,9% chorych (w badaniu PLANET-TTD) leczonych PAN+FOLFIRI. W przypadku chorych leczonych CET+FOLFIRI było to odpowiednio 71% (badanie FIRE-3) i 81,1% (badanie CRYSTAL).

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	n/N (%)
Populacja RAS WT				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		Köhne 2012	Średnia: 39,5	40/69 (58)
		PLANET-TTD	Mediana: 132	7/26 (26,9)
Zdarzenia niepożądane ogółem	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012	Średnia: 39,5	69/69 (100)
Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia		Köhne 2012	Średnia: 39,5	59/69 (85,5)
		PLANET-TTD	Mediana: 132	20/26 (76,9)
	CET+FOLFIRI	CRYSTAL	Mediana: 203	144/178 (80,9)
Populacja KRAS WT				
Ciężkie zdarzenia niepożądane (3 i 4 stopnia) ogółem	PAN+FOLFIRI	PLANET-TTD	Mediana: 132	15/39 (38,5)
Zdarzenia niepożądane (3 i 4 stopnia) ogółem	PAN+FOLFIRI	Köhne 2012	Średnia: 39,5	63/86 (73,3)
		PLANET-TTD	Mediana: 132	30/39 (76,9)
	CET+FOLFIRI	FIRE-3	Mediana: 143	211/297 (71)
		CRYSTAL	Mediana: 203	257/317 (81,1)

4.2.1.3. **Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ani zastosowanych komparatorów.

4.2.1.4. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Informacje na podstawie ChPL Vectibix

Na profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią składały się zgłoszone działania niepożądane związane z produktem Vectibix (w monoterapii) i działania toksyczne produktów leczniczych stosowanych w schemacie chemioterapii.

U prawie wszystkich pacjentów (około 90%) leczonych produktem Vectibix występują reakcje skórne, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Ciężkie (stopnia 3. wg skali NCI-CTC) reakcje skórne były zgłaszane u 34%, a zagrażające życiu (stopnia 4. wg NCI-CTC) u < 1% pacjentów otrzymujących Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią (n = 1536). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja skórna stopnia 3. (wg CTCAE wersja 4.) lub wyższego, albo jeśli reakcja uznana zostanie za niemożliwą do tolerowania, zalecana jest modyfikacja schematu dawkowania.

Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit [biegunka (50%), nudności (41%), wymioty (27%), zaparcia (23%) i ból w jamie brzusznej (23%)]; zaburzenia ogólne [uczucie zmęczenia (37%), gorączka (20%)]; zaburzenia metabolizmu i odżywiania [jadłowstręt (27%)], zakażenia i zarażenia pasożytnicze [zanokcica (20%)] oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej [wysypka (45%), trądzikopodobne zapalenie skóry (39%), świąd (35%), rumień (30%) i suchość skóry (22%)].

Do działań niepożądanych występujących często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe, leukopenia, nadwrażliwość, hipokalcemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia, niepokój, ból głowy, zawroty głowy, zapalenie powiek, wzrost rzęs, nasilone łzawienie, przekrwienie gałki ocznej, zespół suchego oka, świąd oka, podrażnienia oka, częstoskurcz, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, krwawienia z odbytu, suchość w ustach, niestrawność, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, choroba refluksowa przełyku, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, owrzodzenie skóry, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, zaburzenia w obrębie paznokci, nadmierne pocenie, zapalenie skóry, ból kończyn, ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Vectibix

Przed rozpoczęciem podawania produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu mCRC u pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Dodatni wynik oceny stosunku korzyści do ryzyka nie został udokumentowany u pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG.

EMA

Odnaleziono dwa dokumenty PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) z 2014 roku, w których zwrócono uwagę na częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u chorych z guzami litymi (na podstawie badań klinicznych) oraz na przypadki kardiotoxyczności odnośnie leczenia panitumumabem.

FDA

Odnaleziono komunikat bezpieczeństwa wydany w 2015 roku, który zawierał 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.

4.3. Komentarz Agencji

Ponieważ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie skuteczności schematu PAN+FOLFIRI z wybranym komparatorem (CET+FOLFIRI) w analizowanym wskazaniu, wnioskodawca zdecydował się na zestawienie wyników pojedynczych ramion z odnalezionymi badaniami. Jest to największe ograniczenie niniejszej analizy. Uwzględnione w zestawieniu badania różnią się pod względem metodyki, charakterystyki wnioskowanej populacji (w tym liczebności porównywanych grup) oraz długości okresów obserwacji, w związku z czym porównanie ich ma charakter poglądowy, a wyciągane wnioski charakteryzują się dużą niepewnością.

Wyniki pojedynczych ramion przedstawiono w populacji RAS WT (czyli z wyłączeniem pacjentów posiadających mutacje genów KRAS i NRAS) oraz w populacji szerszej KRAS WT (czyli z wyłączeniem jedynie pacjentów z mutacjami w genach KRAS). Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak większości wyników dla populacji wnioskowanej RAS+BRAF WT (czyli dodatkowo z wyłączeniem pacjentów z obecnością mutacji BRAF).

Jak zauważono również we francuskiej rekomendacji Prescrire 2013, w analizie brakuje także dowodów skuteczności panitumumabu w porównaniu do obecnie stosowanej chemioterapii, jak to miało miejsce w przypadku schematu FOLFOX, czyli badania porównującego terapię skojarzoną PAN+FOLFIRI ze schematem FOLFIRI. Natomiast dodanie PAN do schematu FOLFIRI powoduje dodatkowe działania niepożądane.

W pojedynczych ramionach badań dotyczących pacjentów RAS WT wykazano, iż mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych schematem PAN+FOLFIRI wynosiła od 26 do 49 miesięcy, natomiast pacjentów leczonych CET+FOLFIRI od 28,4 do 33,1 mies. Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w tej samej populacji wynosiła od 11,2 do 15 miesięcy wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI oraz od 10,4 do 11,4 mies. wśród pacjentów leczonych CET+FOLFIRI.

W ramach populacji pacjentów KRAS WT mediany OS wynosiły od 11,2 do 15 miesięcy wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI, natomiast w przypadku leczonych CET+FOLFIRI było to od 10,4 do 11,4 mies. W retrospektywnym badaniu skuteczności praktycznej Degirmencioglu 2019 w grupie leczonej PAN+FOLFIRI wystąpiła istotnie statystycznie mniejsza szansa progresji choroby niż w grupie CET+FOLFIRI, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu oraz ryzyka progresji choroby pomiędzy obiema grupami.

W ramach oceny jakości życia odnotowano poprawę stanu zdrowia ocenianą poprzez kwestionariusz EQ-5D w zakresie wyniku ogółem oraz w domenach: sprawność ruchowa, samoopieka, codzienne czynności oraz ból/dyskomfort. Jedynie w domenie niepokój/przygnębienie odnotowano pogorszenie wyniku. Poprawie uległa również jakość życia mierzona za pomocą QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania w rolach oraz funkcjonowania poznawczego, natomiast pogorszyła się w domenach: funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie fizyczne. Należy zwrócić uwagę, że odnotowana poprawa nie była istotna klinicznie, a wyniki odnoszą się do populacji KRAS WT, czyli szerszej niż wnioskowana.

W badaniu PLANET-TTD wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI zgony z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 11,5% pacjentów z populacji RAS WT i u 7,7% pacjentów z populacji KRAS WT, ale żaden z nich nie był spowodowany stosowaniem tej terapii. W badaniu Köhne 2012 zgony z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u 8,1% pacjentów z populacji KRAS WT leczonych PAN+FOLFIRI.

Odsetki działań i zdarzeń niepożądanych są porównywalne w badaniach dotyczących schematu PAN+FOLFIRI jak i w badaniach dotyczących CET+FOLFIRI, jednakże należy wziąć pod uwagę znaczne różnice w metodyce i projektowaniu tych badań.

Oprócz braku możliwości porównania wnioskowanej interwencji i komparatora, dodatkowymi ograniczeniami charakteryzującymi te badania włączone do AKL. Niewielka populacja w części badań, brak niektórych wyników oraz fakt, iż część wyników z tych badań odczytano z wykresów powoduje, że wnioskowanie na ich podstawie jest mocno utrudnione. W odnalezionych rekomendacjach CADTH 2018 i Prescrire 2013 zauważono również, że nie ma wystarczających dowodów na skuteczność schematu PAN+FOLFIRI w analizowanym wskazaniu. Pozytywną rekomendację kanadyjskiej agencji dla tego schematu (ograniczoną do lewostronnych raków jelita grubego) oparto głównie o wyniki panitumumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia mCRC i o wyniki PAN+FOLFIRI w II linii leczenia mCRC, a także w oparciu o podobną skuteczność (wykazaną w monoterapii) innego przeciwciała monoklonalnego cetuksymabu, podkreślając jednocześnie, że wnioskowanie takie obarczone jest sporą niepewnością. Ograniczenie rekomendacji kanadyjskiej do guzów położonych z lewej strony jelita spowodowane jest gorszymi rokowaniami dla prawostronnych mCRC, wynikającymi wg CADTH, z większej liczby mutacji w genach BRAF wykrywanych u pacjentów z guzami umiejscowionymi z tej strony. Ponieważ wg zapisów proponowanego programu lekowego pacjenci z mutacjami BRAF+ nie są włączani do leczenia wnioskowaną terapią ograniczenie to nie jest istotne w ramach niniejszej analizy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Vectibix (PAN, panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego.

Technika analityczna

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z leczeniem skojarzonym cetuksymumabem (CET) ze schematem FOLFIRI.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy

Model

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszycie MS Excel. Analiza zakładała brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych schematów.

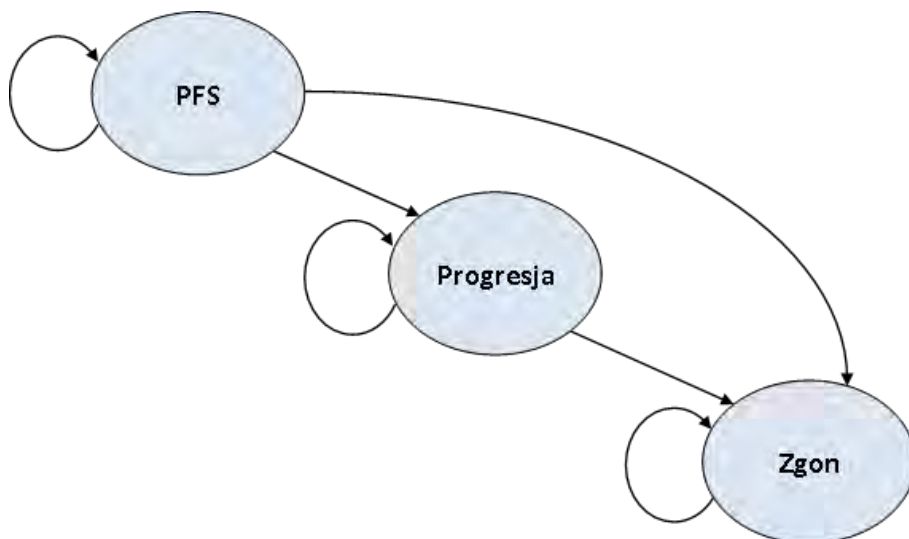
W modelu zastosowano cykle miesięczne i uwzględniono trzy główne stany zdrowia:

- stan bez progresji - PFS (leczenie I linii),
- progresja choroby (leczenie paliatywne),
- zgon.

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu przedstawia schemat poniżej.

Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 34]



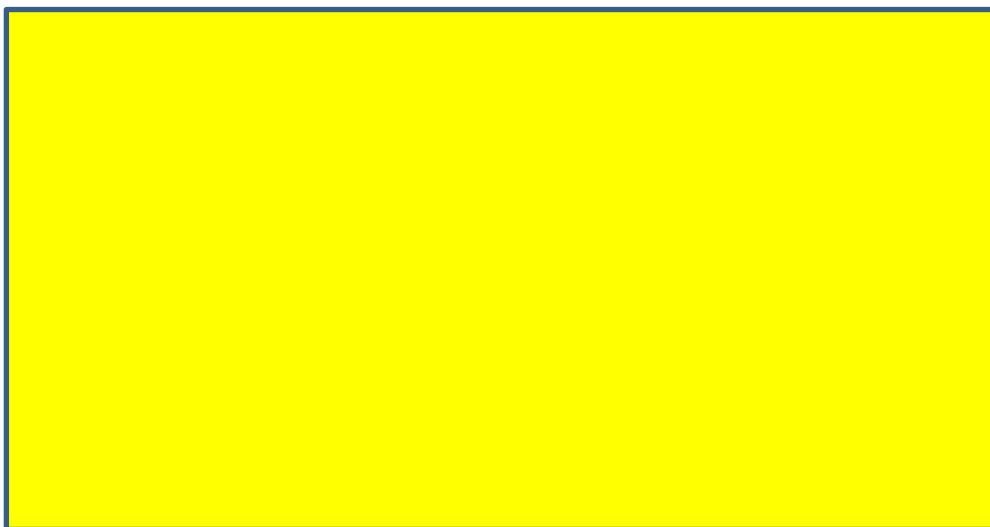
Zgodnie z założeniami o braku różnic w skuteczności porównywanych schematów leczenia, w analizie podstawowej uwzględniono krzywe PFS i OS z badań dla jednej z interwencji i przypisano je również drugiej interwencji.

Dokładny opis modelu znajduje się w rozdz. 8.1 AE wnioskodawcy na str. 33-35.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna





Dane wejściowe

Kluczowe dane wejściowe do modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis przyjętych w modelu założeń znajduje się w rozdz. 8 AE wnioskodawcy na str. 33-39.

Tabela 28. Kluczowe dane wejściowe do modelu – źródło AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Krzywa OS	n/d	Van Cutsem 2015
Krzywa PFS	n/d	Karthaus 2016
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,5%	Wytyczne AOTMiT
Długość cyklu (mies.)	1	Założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; BSA — (ang. body surface area) powierzchnia ciała; OS — (ang. overall survival), przeżycie całkowite; PFS — (ang. progression free survival)– czas przeżycia wolnego od progresji choroby.

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, podanie leków, leczenie zdarzeń niepożądanych, diagnostyka i monitorowanie terapii oraz leczenie paliatywne.

W analizie uwzględniono dane kosztowe na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ, danych DGL za okres kwiecień 2018 – marzec 2019, dane literaturowe oraz dane z zarządzeń Prezesa NFZ. Dokładny opis przyjętych założeń oraz obliczeń znajduje się w rozdz. 7 AE wnioskodawcy na str. 15-32.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej w dożywotnim horyzoncie czasowym

Parametr	PAN + FOLFIRI	CET + FOLFIRI
Wariant z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Wariant bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Wyniki tożsame z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii skojarzonej PAN + FOLFIRI w dożywotnim horyzoncie czasowym jest

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyznaczono progowe ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Vectibix, dla którego koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatora jest równy 0,00 zł, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

Tabela 31. Wyniki analizy progowej

Parametr	Vectibix, 1 fiol.a 5 ml	Vectibix, 1 fiol.a 20 ml
Wariant z RSS		
Cena progowa [zł]		
Wariant bez RSS		
Cena progowa [zł]		

Wyniki tożsame z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

W związku z brakiem wykazania przewagi terapii Vectibix nad terapiami opcjonalnymi w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji**. Ceny zbytu netto dla proponowanej interwencji zgodne z art. 13 ustawy o refundacji zdaniem analityków Agencji stanowią ceny progowe przedstawione w tabeli powyżej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

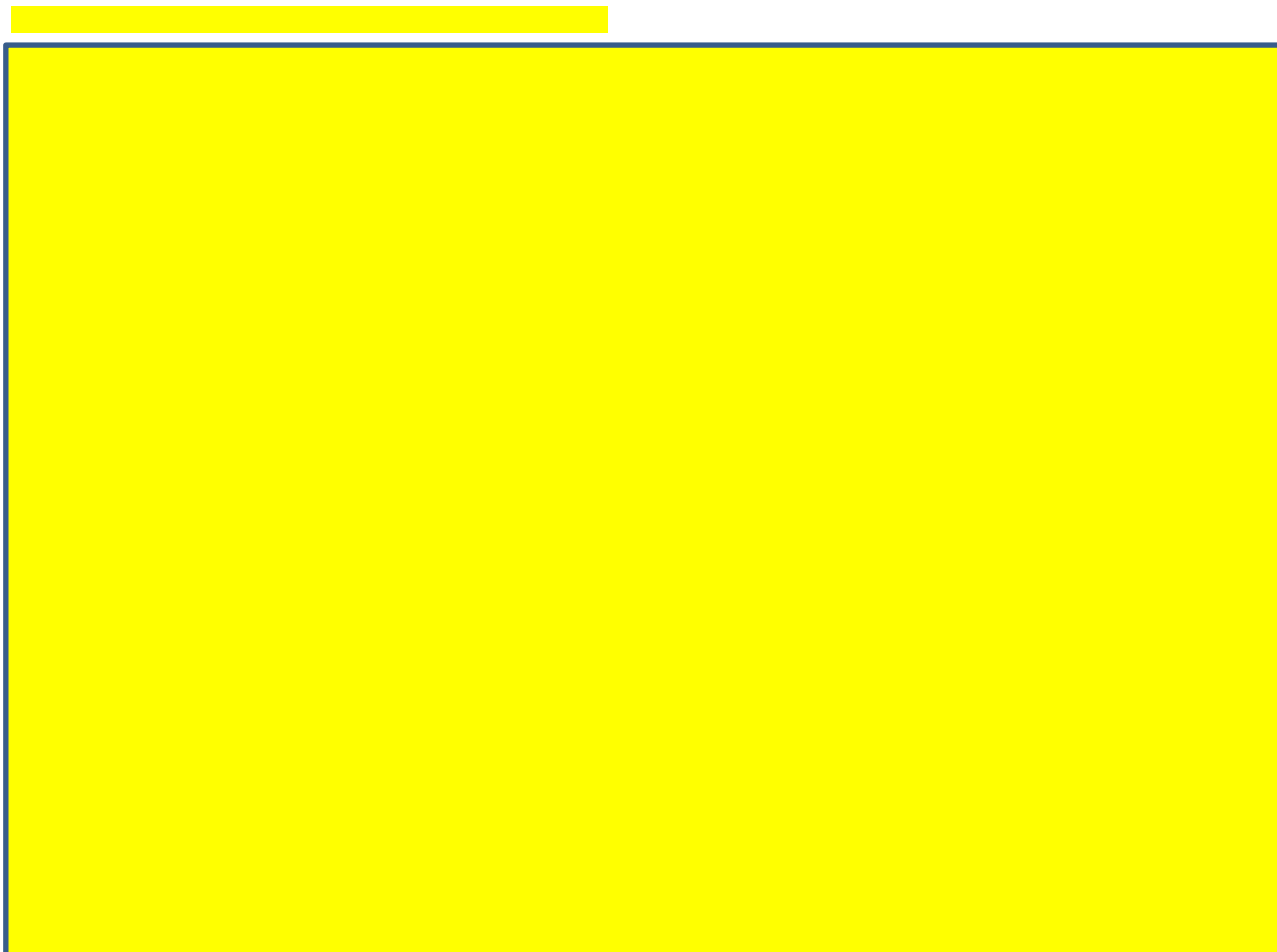
Wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestował 12 parametrów analizy w ramach 22 scenariuszy – patrz tabela poniżej.

Tabela 32. Scenariusze uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru (minimalna, maksymalna)
1A	Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych
1B		0% dla kosztów i wyników zdrowotnych
1C		0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru (minimalna, maksymalna)	
6A	PFS PAN+FOLFIRI	Minimalna	Van Cutsem 2015
6B		Minimalna	Heinemann 2014
7A	PFS CET+FOLFIRI	Minimalna	Van Cutsem 2015
7B		Minimalna	Heinemann 2014
8	OS	Minimalna	Heinemann 2014

Wyniki analizy kosztowej przedstawiono na wykresie poniżej. Pominięto warianty testujące wpływ parametrów związanych z jakością życia na wyniki CUR (warianty 2a, 2B i 3), ponieważ nie wpływały one na wyniki kosztowe. Poniższe wyniki są tożsame dla perspektywy NFZ oraz perspektywy NFZ i pacjenta, ze względu na brak współpłacenia pacjenta za leki różnicujące koszty w analizie (PAN i CET).



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Populacja w analizie została zdefiniowana jako „chorzy na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego, wcześniej nieleczeni”. Należy podkreślić, że w proponowanym programie lekowym określone są bardziej szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu, tj. „nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Jako technikę analityczną wybrano CMA ze względu na brak udowodnionych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy wnioskowaną technologią i przyjętym komparatorem w analizie klinicznej wnioskodawcy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT wyniki oszacowano dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny piśmiennictwa. Przedstawił badania, których wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i komparatorów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy i parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 93-94 analizy ekonomicznej):

- *Za cykl w modelu przyjęto miesiąc, co odpowiada jednostce czasu w krzywych Kaplana-Meiera, na podstawie których modelowano PFS i OS.*
- *Zgodnie z założeniami o braku różnic w skuteczności porównywanych schematów, krzywe PFS i OS powinny być takie same. W związku z tym, w analizie podstawowej uwzględniono krzywe z badań dotyczących tylko jednej z interwencji i uzyskane prawdopodobieństwa przypisano także drugiej interwencji.*

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach obecnej grupy limitowej obejmującej finansowanie Vectibix 1096.0 Lekii p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne — panitumumab.

- *Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.*

Komentarz analityków Agencji:

- Wnioskodawca, jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów. Zakładając brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a komparatorem, wybraną przez wnioskodawcę technikę analityczną należy uznać za uzasadnioną. Należy jednak podkreślić, że w ramach Analizy klinicznej nie wykazano porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji oraz komparatora.
- W opinii Agencji analiza minimalizacji kosztów powinna zawierać jedynie dane kosztowe i być maksymalnie uproszczona. Zgodnie z takim podejściem analiza wnioskodawcy nie powinna więc uwzględniać parametrów dotyczących skuteczności leczenia.
- W modelu wnioskodawcy założono taką samą skuteczność stosowania analizowanej interwencji oraz technologii alternatywnej. W opinii analityków Agencji zrównanie skuteczności w ramionach interwencji i komparatorów zostało wykonane prawidłowo.
- Wybór dożywniego horyzontu czasowego [redacted] należy uznać za właściwy, ponieważ w analizie uwzględniono koszty ujawniające się przez całe życie chorego. W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywnim horyzoncie czasowym są jednak obarczone

niepewnością. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował horyzont czasowy uwzględniony w analizie.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 93-94 analizy ekonomicznej):

- *Ponieważ w Analizie klinicznej nie odnaleziono badań oceniających przeżycie chorych stosujących schemat PAN+FOLFIRI, do wyznaczenia krzywej przeżycia całkowitego chorych w obu ramionach porównania wybrano badania oceniające skuteczność schematu CET+FOLFIRI. Ze względu na najdłuższy okres obserwacji w badaniu Van Cutsem 2015 [Van Cutsem 2015], badanie to wybrano do analizy podstawowej. Pozostałe badania odnalezione w ramach Analizy klinicznej włączono do analizy wrażliwości.*
- *Koszty podania leków określone zostały na podstawie właściwych Zarządzeń Prezesa NFZ [Zarządzenie 56/2018/DGL], [Zarządzenie 7/2019/DGL] dla terapii w ramach programu lekowego oraz chemioterapii standardowej.*

Koszt podania dla schematu CET+FOLFIRI oszacowano również z wykorzystaniem procedury „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, w ramach każdego podania w terapii tym schematem.

W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym PAN i CET podaje się w ramach świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, a leki wchodzące w skład schematu FOLFIRI w ramach świadczenia „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” lub „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (za podanie leków przeciwnowotworowych).

Komentarz analityków agencji:

- W analizie nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.
- Przy szacowaniu kosztów leków uwzględniono dane z komunikatów DGL do określenia niektórych udziałów, co może prowadzić do zaburzonych oszacowań niektórych kosztów, ponieważ leki uwzględnione w analizie stosowane są również w innych wskazaniach niż leczenie raka jelita grubego. Dodatkowo w analizie uwzględniono dane kosztowe z komunikatu DGL z dnia 28 czerwca 2019 roku, który zawierał najbardziej aktualne dane niezbędne do przeprowadzenia analizy (kwotę refundacji oraz liczbę sprzedanych opakowań leków). Kolejne raporty DGL nie zawierają bowiem danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań leków. Brak jest jednak innych źródeł danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie tych kosztów.
- Należy podkreślić, że niektóre parametry analizy mają znaczący wpływ na wyniki oszacowań. Poza parametrami zidentyfikowanymi w ramach analizy wrażliwości (

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez analizę wprowadzanych zmiennych oraz wartości skrajnych pod kątem poprawności generowanych wyników i występowania błędów oraz poprzez przeprowadzenie jednokierunkowej analizy wrażliwości.

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

Wnioskodawca zadeklarował również, że przeprowadził walidację zewnętrzną, której celem było odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono jednak publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Wnioskowany lek miałyby być finansowany tak jak obecnie w ramach programu lekowego B.4.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną wykorzystując technikę analizy minimalizacji kosztów (CMA) korzystając z modelu Markowa, w którym zrównał parametry dotyczące skuteczności interwencji (PAN + FOLFIRI) oraz komparatora (CET + FOLFIRI). Zakładając brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a komparatorem, wybraną przez wnioskodawcę technikę analityczną należy uznać się za uzasadnioną.

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi w analizowanym wskazaniu, w tym przypadku spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do konstrukcji przedłożonego przez wnioskodawcę modelu oraz zrównania skuteczności wnioskowanej interwencji i technologii opcjonalnej, jednak w opinii Agencji analiza minimalizacji kosztów powinna zawierać jedynie dane kosztowe i być maksymalnie uproszczona. Zgodnie z takim podejściem analiza wnioskodawcy nie powinna więc uwzględniać parametrów dotyczących skuteczności leczenia. Istotnym ograniczeniem analizy jest ponadto brak długoterminowych wyników dotyczących skuteczności leczenia ocenianą interwencją.

Należy również podkreślić, że niektóre parametry analizy mają znaczący wpływ na wyniki analizy. Poza parametrami zidentyfikowanymi w ramach analizy wrażliwości (

[Redacted text block]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją leku Vectibix (panitumumab) skojarzonego z chemioterapią w schemacie FOLFIRI (irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl) w I linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) pominięto ze względu na brak kosztów ponoszonych przez pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2020-2021), który zdaniem wnioskodawcy jest wystarczający do ustalenia stanu równowagi na rynku i osiągnięcia stabilnej wielkości sprzedaży.

Populacja

Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, bez mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Kluczowe założenia

W AWB porównano ze sobą scenariusz istniejący, w którym stosowaną praktyką we wnioskowanym wskazaniu jest terapia skojarzona: cetuksymab + chemioterapia FOLFIRI (CET+FOLFIRI), ze scenariuszem nowym zakładającym dodatkowo finansowanie wnioskowanej technologii w schemacie z chemioterapią FOLFIRI (PAN+FOLFIRI) w ramach analizowanego programu lekowego.

W grupie pacjentów stanowiącej populację docelową mogą być obecnie finansowane dwa schematy leczenia: cetuksymab + chemioterapia FOLFIRI (CET+FOLFIRI) i panitumumab + chemioterapia FOLFOX (PAN+FOLFOX). Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, preferowanym schematem jest leczenie CET+FOLFIRI i opcja ta stanowi komparator w AWB. [redacted]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wnioskodawca posłużył się danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 1999–2016, do których dopasowano liniowy trend liczby zachorowań na lata 2017–2022. W tej grupie określono odsetek chorych z przerzutami [redacted] na podstawie publikacji Nowicki 2016 i Hackl 2016 oraz słoweńskiego i czeskiego rejestru onkologicznego [CiS 2018; SVOD 2016]. Następnie w oparciu o publikację Łacko 2011 oraz dane z bazy COSMIC oszacowan odsetek pacjentów bez mutacji KRAS, NRAS i BRAF [redacted], a ostatecznie zawężono populację do chorych kwalifikujących się do chemioterapii w pierwszej linii leczenia ([redacted]) [Krzemieniecki 2009], osiągając liczbę [redacted] pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w I roku i [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią pacjenci nie leczeni wcześniej chemioterapią. Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów z przerzutami otrzymujących chemioterapię, liczbę tę określono w oparciu o założenia wnioskodawcy. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, do leczenia schematem

PAN+FOLFIRI kwalifikują się chorzy, u których niemożliwe jest radykalne leczenie operacyjne. Ich liczba została oszacowana na podstawie publikacji Leporrier 2006 i Manfredi 2006. Dodatkowym kryterium włączenia jest brak przerzutów do mózgu. Częstość występowania przerzutów do mózgu określono na podstawie publikacji Yeager 2015, Hess 2016 i Tran 2011. Wnioskodawca oszacował, że ok. [redacted] pacjentów spełnia kryterium braku przerzutów do mózgu i jednocześnie nie mogą być oni poddani radykalnej resekcji. Po uwzględnieniu kryterium sprawności 0–1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO (41,67% pacjentów) [Teixeira 2015], otrzymano [redacted].

W ramach analizy wrażliwości, wnioskodawca testował przyjęcie scenariuszy, w których leczenie PAN+FOLFIRI będzie stosowane przez [redacted] kwalifikujących się pacjentów w I i II roku analizy (wariant minimalny) oraz [redacted] (wariant maksymalny).

Koszty

W ramach AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty podania leków;

Wszystkie koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 5.1.2 AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min; max)	II rok (min; max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla terapii produktem leczniczym Vectibix wskazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS i ceny na podstawie komunikatu DGL, wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku analizy. Z kolei w scenariuszu bez RSS, wydatki NFZ [redacted] w pierwszym roku i o [redacted] w drugim roku analizy.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS [mln zł]		Wariant z RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				

wnioskodawcy jest zbieżna z oszacowaniami Agencji dokonany na podstawie wewnętrznych danych dotyczących świadczeń finansowanych z budżetu NFZ oraz ze stanowiskiem prof. Macieja Krzakowskiego. Zgodnie z obliczeniami analityków, docelowa populacja w pierwszym roku [REDACTED]

Ograniczeniem AWB jest oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych (Krajowy Rejestr Nowotworów) z uwzględnieniem odsetków pacjentów z przerzutami na podstawie zagranicznych rejestrów. Warto zwrócić uwagę, że według informacji dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów, zachorowalność na raka jelita grubego w Polsce jest niższa w porównaniu do krajów europejskich. W związku z tym oparcie analizy na danych epidemiologicznych dotyczących innych niż Polska krajów (Czechy, Słowenia) stanowi ograniczenie AWB. Wątpliwości budzi również określenie liczby pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii w pierwszej linii leczenia na podstawie publikacji Krzemieniecki 2009. Dane epidemiologiczne w nim zawarte mogą nie być aktualne na dzień dzisiejszy, a błąd z tego wynikający jest trudny do oszacowania.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano założenia przyjęte w analizie ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej omówione w rozdziale 5.3 AWA są również zasadne w AWB. Wątpliwości analityków budzi założenie [REDACTED]. Zdaniem prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, większość chorych powinna otrzymywać cetuksymab w schemacie 14-dniowym. Warto zwrócić uwagę, że ten parametr znacząco wpływa na wynik analizy, a [REDACTED] wraz z przyjętym odsetkiem pacjentów stosujących cetuksymab co 7 dni.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych:

- minimalnego, w którym przyjęto docelowe udziały w rynku na poziomie [REDACTED] w I i II roku analizy;
- maksymalnego, w którym przyjęto docelowe udziały w rynku na poziomie [REDACTED];

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości - wydatki inkrementalne w scenariuszach skrajnych

Wariant	Z RSS [mln zł]		Bez RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Oprócz wariantów skrajnych testowano również wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

Przeprowadzone analizy wrażliwości nie wpłynęły na kierunek wnioskowania w wariantcie uwzględniającym RSS i ceny na podstawie DGL. Największy wpływ na wynik AWB miało przyjęcie kosztów podania w schemacie CET+FOLFIRI [REDACTED]

[redacted] i w schemacie PAN+FOLFIRI [redacted]

Przyjęcie udziałów w rynku na odpowiednio na poziomie [redacted] w wariacie minimalnym i maksymalnym spowodowało [redacted] w wariacie minimalnym i [redacted] w wariacie maksymalnym.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze, iż na prośbę Agencji wnioskodawca zaktualizował analizy o dane kosztowe z najnowszego komunikatu DGL obejmującego okres do marca 2019, a oszacowania liczebności populacji wnioskodawcy i analityków Agencji były zbieżne, odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Vectibix w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)” spowoduje [redacted] płatnika publicznego. Zgodnie z wynikami niniejszej analizy, wydatki NFZ [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku analizy w wariacie z RSS i na podstawie cen z DGL. W wariacie bez RSS przy uwzględnieniu cen z Obwieszczenia MZ wydatki NFZ [redacted] odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy.

[redacted]

Dużym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z wieloetapowym oszacowaniem populacji docelowej w oparciu o publikacje, które mogą nie zawierać najbardziej aktualnych informacji oraz dane dotyczące innych niż Polska krajów. W świetle różnic epidemiologicznych pomiędzy Polską a krajami Europy widocznych w Krajowym Rejestrze Nowotworów, może mieć to trudny do oszacowania wpływ na wyniki AWB. Dodatkowo założenie o osiągnięciu docelowych udziałów na początku pierwszego roku po objęciu refundacją wydaje się mało prawdopodobne i powoduje [redacted] generowanych w początkowym okresie po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Nie wpływa to jedna na kierunek wnioskowania.

Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały zmianę wyników względem analizy podstawowej [redacted], jednak nie wpłynęły na kierunek wnioskowania.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, prof. M. Krzakowski, nie przedstawił żadnych uwag do proponowanego programu lekowego. Należy jednak zauważyć, że kryteria kwalifikacji PL dopuszczają łącznie pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO, podczas gdy do badań dotyczących stosowania panitumumabu przedstawionych w analizie klinicznej, włączano również pacjentów w gorszym stanie (0-2 wg klasyfikacji ECOG). Wg prof. Krzakowskiego kwalifikowanie chorych w stopniu sprawności 2 może znacząco obniżyć skuteczność leczenia i zwiększyć toksyczność. Również w ChPL Vectibix umieszczono informację, że u pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG przed rozpoczęciem leczenia zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ u tych pacjentów nie został udokumentowany pozytywny wynik w tym zakresie. W związku z tym, ograniczenie programu lekowego do pacjentów w lepszym stanie sprawności wydaje się być klinicznie uzasadnione.

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>
- Holandia - <https://www.zorginstituutnederland.nl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 27 września 2019 r. W jego wyniku odnaleziono 4 rekomendacje finansowe, w tym 1 pozytywną (NICE 2017) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, jedną pozytywną (CADTH 2018), ale dotyczącą guzów umiejscowionych z lewej strony jelita grubego oraz 2 negatywne (SMC 2015 i AWMSG 2015). Obie negatywne rekomendacje były spowodowane brakiem złożenia stosownych wniosków przez producenta leku, w związku z czym nie zostały opisane w poniższej tabeli.

Pozytywne rekomendacje uzasadniano innowacyjnością terapii, która wydłuża przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite w całej wnioskowanej populacji. Agencja NICE uznała skojarzenie panitumumabu z chemioterapią za terapią kosztowo użyteczną pod warunkiem obniżenia ceny leku, podkreślając jednakże, że niektóre założenia analizy obciążone są niepewnością. Autorzy rekomendacji jednocześnie przyznali, że istnieją silniejsze dowody dla skojarzenia PAN+FOLFOX niż dla schematu PAN+FOLFIRI, dlatego w przypadku stosowania chemioterapii z irynotekanem (FOLFIRI) częściej rekomendowane jest połączenie z cetuksymabem.

Wg agencji CADTH, która rekomenduje schemat PAN+chemioterapia w lewostronnych rakach jelita grubego, nie ma wielu dowodów skuteczności skojarzenia PAN+FOLFIRI w tym wskazaniu, ale rekomendację wydano ekstrapolując dowody skuteczności leczenia mCRC schematem PAN+FOLFOX oraz w oparciu o podobną skuteczność panitumumabu i cetuksymabu w monoterapii leczenia tego raka. Wg kanadyjskiej agencji prawostronne położenie guza jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, najprawdopodobniej dlatego, iż w przypadku tego typu raków dużo częściej (33% vs 5% u lewostronnych guzów) występują mutacje BRAF, które mają udowodniony negatywny wpływ na przeżycie.

Szczegóły dotyczące opisanych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leczenia schematem panitumumabu z FOLFIRI

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018 (Kanada)	<p>Pozytywna z ograniczeniami (lewostonne położenie guza).</p> <p>CADTH rekomenduje stosowanie panitumumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI u pacjentów bez mutacji genów RAS z lewostronnym rakiem jelita grubego (mCRC). U pacjentów z rakiem po prawej stronie jelita standardem postępowania pozostaje bewacyzumab w połączeniu ze schematem chemioterapii. Komitet jest zgodny, że prawostronne położenie guza jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym tej choroby. Może to być po części spowodowane przez częstsze występowanie mutacji BRAF (znany negatywny czynnik prognostyczny) w przypadku prawostronnych guzów w porównaniu do lewostronnych (33% vs 5% wg badania PRIME).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Ponieważ większość dostępnych danych na temat stosowania przeciwciał monoklonalnych w kombinacji z chemioterapią w leczeniu mCRC występuje dla schematu PAN+FOLFOX, oraz dla cetuksymabu, istnieje potrzeba ekstrapolacji danych. W odniesieniu do wymienności danych dla cetuksymabu i panitumumabu oraz w oparciu o ich podobną skuteczność w monoterapii, wykazaną w badaniu ASPECCT, należy przypuszczać, że dla większości klinicystów możliwość stosowania schematu PAN+FOLFIRI w I linii leczenia mCRC będzie wygodną opcją.</p>
NICE 2017 (Anglia)	<p>Pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>NICE rekomenduje PAN w zakresie zarejestrowanych wskazań jako opcja dla dorosłych z nieleczonym wcześniej mCRC i genami RAS typu dzikiego (WT) w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI pod warunkiem zapewnienia obniżonej ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Według NICE PAN 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; • Prawdziwą skalę korzyści wynikającą ze stosowania PAN należy interpretować z niepewnością ponieważ dowody dla PAN oparte są na małych zestawach danych; • Zdaniem komisji, model, przyjęty do oceny grup w zakresie użyteczności kosztowej, odzwierciedlał praktykę kliniczną; • Dopasowanie względem kolejnych linii leczenia stanowiło źródło niepewności. Chociaż 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 jakimikolwiek dodatkowymi dowodami korzyści niezwiązanymi 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; • PAN w skojarzeniu z chemioterapią uznano za technologię wydłużającą życie w całej wnioskowanej populacji.

Skróty: PAN - panitumumamb, mCRC - przerzutowy rak jelita grubego, NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium; CADTH - The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA leku Vectibix, 20 mg/ml, 5ml

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy			

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 27.09.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Vectibix 20mg/ml, 5 ml

Tabela 40. Warunki finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA leku Vectibix, 20 mg/ml, 20ml

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy			

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 27.09.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Vectibix 20 mg/ml, 20 ml

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 29.07.2019 r., znak PLR.4600.807.2019.PB.IV oraz PLR.4600.808.2019.PB.IV, 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990646531,
- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990646555,

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.08.2019 r., znak OT.4331.39.2019.DG.4. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.09.2019 r. pismem z dnia 16.09.2019 r.

Produkt leczniczy Vectibix (panitumumab) był dwukrotnie przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego: w latach 2014 i 2017. W 2014 roku wnioskowana technologia uzyskała pozytywne opinie Rady Przejrzystości (164/2014, 165/2014) i Prezesa Agencji (140/2014) z zastrzeżeniem konieczności obniżenia ceny. W 2017 roku otrzymała pozytywne opinie Rady Przejrzystości (106/2017, 107/2017) i Prezesa Agencji (62/2017).

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Obejmuje następujące jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10: C18–C20. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wynosiła w 2010 roku 15 800, z czego u mężczyzn prawie 8 700 i ponad 7 100 u kobiet. Od 1980 roku nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny u kobiet.

Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w siódmej dekadzie życia. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

U chorych w stadium operacyjnym leczenie polega na resekcji części jelita z guzem i przynajmniej 5 cm marginesem oraz limfadenektomii obejmującej węzły chłonne do poziomu odejścia głównego naczynia tętniczego, a także węzły chłonne budzące podejrzenia obecności przerzutów. Leczenie nieoperacyjnego raka jelita grubego opiera się na chemioterapii w ewentualnym skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywę dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wnioskodawca wybrał terapię skojarzoną: cetuksymab z chemioterapią w schemacie FOLFIRI (fluorouracyl, folinian wapniowy, oksaliplatyna). Taki wybór jest zgodny z praktyką kliniczną i aktualnym stanem refundacji w Polsce: schemat jest finansowany w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ze względu na nie odnalezienie badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie skuteczności wnioskowanej technologii (PAN+FOLFIRI) z wybranym komparatorem (CET+FOLFIRI) w analizowanym wskazaniu, wnioskodawca zdecydował się na przedstawienie zestawienia wyników pojedynczych ramion z odnalezionych badań. Ponieważ uwzględnione w zestawieniu badania różnią się pod względem metodyki, charakterystyki wnioskowanej populacji (w tym liczebności porównywanych grup) oraz długości okresów obserwacji, w związku z czym porównanie ich ma charakter poglądowy, a wyciągane wnioski charakteryzują się dużą niepewnością. Dodatkowym ograniczeniem jest brak większości wyników dla wnioskowanej populacji (RAS+BRAF WT). W związku z tym przedstawiono wyniki dla populacji szerszych (RAS WT i KRAS WT).

W pojedynczych ramionach badań dotyczących pacjentów RAS WT wykazano, iż mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych schematem PAN+FOLFIRI wynosiła od 26 do 49 miesięcy, natomiast pacjentów leczonych CET+FOLFIRI od 28,4 do 33,1 mies. Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w tej samej populacji wynosiła od 11,2 do 15 miesięcy wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI oraz od 10,4 do 11,4 mies.

wśród pacjentów leczonych CET+FOLFIRI. W ramach populacji KRAS WT mediany OS wyniosły odpowiednio od 11,2 do 15 mies. (PAN+FOLFIRI) i od 10,4 do 11,4 mies. (CET+FOLFIRI).

W retrospektywnym badaniu skuteczności praktycznej Degirmencioglu 2019 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu, natomiast szansa wystąpienia progresji choroby była istotnie statystycznie mniejsza w grupie PAN+FOLFIRI niż w grupie CET+FOLFIRI. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu tym nie występuje istotna statystycznie różnica w ryzyku wystąpienia progresji choroby.

W jedynym badaniu, które badało jakość życia pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI (Köhne 2012) odnotowano poprawę stanu zdrowia ocenianą poprzez kwestionariusz EQ-5D w zakresie wyniku ogółem oraz w domenach: sprawność ruchowa, samoopieka, codzienne czynności oraz ból/dyskomfort. Jedynie w domenie niepokój/przygnębienie odnotowano pogorszenie wyniku. Poprawie uległa również jakość życia mierzona za pomocą QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania w rolach oraz funkcjonowania poznawczego, natomiast pogorszyła się w domenach: funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie fizyczne. Należy zwrócić uwagę, że odnotowana poprawa nie była istotna klinicznie, a wyniki odnoszą się do populacji KRAS WT, czyli szerszej niż wnioskowana.

Analiza bezpieczeństwa

Wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI w badaniu PLANET-TTD zgony z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 11,5% pacjentów z populacji RAS WT i u 7,7% pacjentów z populacji KRAS WT, ale żaden z nich nie był spowodowany stosowaniem tej terapii. W badaniu Köhne 2012 zgony z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u 8,1% pacjentów z populacji KRAS WT leczonych PAN+FOLFIRI.

Wyniki dotyczące działań niepożądanych i zdarzeń niepożądanych wykazały podobny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i komparatora, należy jednak wziąć pod uwagę duże różnice w metodyce przedstawionych badań. Warto również zwrócić uwagę, że w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych podkreślano, iż skojarzenie PAN+FOLFIRI charakteryzuje się większą liczbą działań niepożądanych niż schemat FOLFIRI.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując stosowanie terapii skojarzonej PAN + FOLFIRI z technologią opcjonalną - leczeniem skojarzonym CET + FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną wykorzystując technikę analizy minimalizacji kosztów (CMA), korzystając z modelu Markowa, w którym zrównał parametry dotyczące skuteczności interwencji oraz komparatora. Zdaniem analityków Agencji, w związku z wynikami analizy klinicznej niewykazującymi różnic istotnych statystycznie dla interwencji w porównaniu z komparatorem, wybraną przez wnioskodawcę technikę analityczną należy uznać się za uzasadnioną.

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi w analizowanym wskazaniu, w tym przypadku spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Pewnym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z wieloetapowym oszacowaniem populacji docelowej w oparciu o publikacje, które mogą nie zawierać najbardziej aktualnych informacji oraz dane dotyczące innych niż Polska krajów. W świetle różnic epidemiologicznych pomiędzy Polską a krajami Europy widocznych w Krajowym Rejestrze Nowotworów, może mieć to trudny do oszacowania wpływ na wyniki AWB. Dodatkowo założenie [redacted] wydaje się mało prawdopodobne i powoduje [redacted] generowanych w początkowym okresie po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Nie wpływa to jedna na kierunek wnioskowania.

Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały zmianę wyników względem analizy podstawowej [redacted], jednak nie wpłynęły na kierunek wnioskowania.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję nie przedstawił uwag do proponowanego programu lekowego. Warte podkreślenia jest zawężenie kryteriów włączania pacjentów do programu lekowego (ECOG: 0-1) w porównaniu do kryteriów włączania do odnalezionych badań klinicznych (ECOG: 0-2). Wg prof. M. Krzakowskiego jest to zasadne, ponieważ kwalifikowanie pacjentów w gorszym stanie zdrowia (ECOG>1) może znacząco obniżyć skuteczność leczenia i zwiększyć toksyczność leku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) schematem PAN+FOLFIRI. 2 rekomendacje negatywne (SMC 2015 i AWMSG 2015) spowodowane były brakiem złożenia stosownych wniosków przez producenta leku. Ponadto odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2017) pod warunkiem obniżenia ceny leku oraz 1 rekomendację pozytywną (CADTH 2018), ale ograniczoną do guzów położonych po lewej stronie jelita grubego. W uzasadnieniach rekomendacji pozytywnych podkreślano innowacyjność terapii PAN+FOLFIRI, ale jednocześnie brak bezpośrednich dowodów na skuteczność tej technologii. Rekomendację kanadyjskiej agencji CADTH wydano biorąc pod uwagę ekstrapolując dowody skuteczności schematu PAN+FOLFOX oraz PAN+FOLFIRI w II linii leczenia mCRC, a także w oparciu o podobną skuteczność panitumumabu i cetuksymabu w monoterapii leczenia tego raka.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia zgodności kryterium selekcji badań odnoszących się do populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W kryteriach wyłączenia z przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie uwzględniono obecności mutacji w genie BRAF V600E, która to stanowi kryterium wyłączenia z wnioskowanego PL. Należy uwzględnić to kryterium w przeglądzie systematycznym lub wyjaśnić w jaki sposób jego nie uwzględnienie wpływa na wnioskowanie z analizy klinicznej.</p> <p>Dodatkowo zwracam się z prośbą o wyjaśnienie przyczyny wykluczenia z wnioskowanego PL wyłączenie pacjentów z mutacją BRAF V600 typu E. Wykluczenie jednego typu mutacji BRAF nie znajduje odzwierciedlenia w ChPL Vectibix.</p>	TAK	Wyjaśniono
W ramach analizy ekonomicznej (AE)		
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2. Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizach uwzględniono dane sprzedażowe NFZ za okres od stycznia do grudnia 2018 roku. Tymczasem na dzień złożenia wniosku dostępne były nowsze dane na styczeń 2019 r. W związku z pojawieniem się nowych danych, proszę o uwzględnienie najnowszych danych kosztowych we wszystkich przedłożonych analizach.</p>	TAK	W analizach uwzględniono dane kosztowe z najnowszego Obwieszczenia MZ i dane z komun katu DGL, który zawierał najbardziej aktualne dane umożliwiające oszacowanie kosztów leków uwzględnionych w analizach.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	TAK	Analiza została uzupełniona o dane bibliograficzne dotyczące niepewnych parametrów analizy.
<p>Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W dokumentach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet nie przedstawiono danych bibliograficznych dotyczących wykorzystanych publikacji. W szczególności brak jest danych bibliograficznych dla platformy internetowej The Telegraph, które wykorzystano przy oszacowaniu zużycia leków uwzględnionych w analizie. Proszę o dostarczenie danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych w analizach publikacji.</p>	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy wpływu na budżet (AWB)		
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Proponowany program lekowy wyklucza udział pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600E. Kryterium to nie zostało uwzględnione w przedłożonych analizach, w tym AWB, zawyzając docelową liczebność populacji.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W modelu nie ma możliwości uruchomienia makra służącego do przeprowadzenia analizy wrażliwości. Tym samym nie można zweryfikować wartości testowanych w ramach tej analizy.</p>	TAK	Uzupełniono
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W dokumentach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet nie przedstawiono danych bibliograficznych dotyczących wykorzystanych publikacji. W szczególności brak jest danych bibliograficznych dla platformy internetowej The Telegraph, które wykorzystano przy oszacowaniu zużycia leków uwzględnionych w analizie. Proszę o dostarczenie danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych w analizach publikacji.</p>	TAK	Uzupełniono

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- brak

Analiza kliniczna:

- Kryteria włączenia dotyczące populacji w toku przeglądu systematycznego nie są w całości spójne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (nie uwzględniono populacji BRAF+).

Analiza ekonomiczna:

- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu, co uzasadniono brakiem badań, których wyniki można porównać z wynikami modelu.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie uzasadniono [REDACTED].
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości badającej wpływ czasu potrzebnego do osiągnięcia stabilizacji rynkowej na wynik AWB.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chen 2016** Chen Q, Cheng M, Wang Z, Zhao S. The efficacy and safety of Panitumumab plus irinotecan-based chemotherapy in the treatment of metastatic colo-rectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(50):e5284.
- Carrato 2017** Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, Man-zano JL, Gómez A, Safont MJ, Gallego J, García-Paredes B, Pericay C, Due-ñas R, Rivera F, Losa F, Valladares-Ayerbes M, González E, Aranda E; Span-ish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multi-ple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer*. 2017;81:191-202.
- Ciardello 2014** Ciardiello F, Normanno N, Maiello E, Martinelli E, Troiani T, Pisconti S, Giuliani F, Barone C, Carteni G, Rachiglio AM, Montesarchio V, Tonini G, Rizzi D, Cinieri S, Bordonaro R, Febbraro A, De Vita F, Orditura M, Fenizia F, Lambiase M, Rinaldi A, Tatangelo F, Botti G, Colucci G. Clinical activity of FOLFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status by next-generation sequencing: findings from the CAPRI-GOIM trial. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1756-61.
- Degrimencioglu 2019** Degirmencioglu S, Tanriverdi O, Menekse S, Dogan M, Hacıoglu B, Oktay E, Erdem D, Arpacı E, Uluc BO, Turhal S, Yılmaz M, Pilancı KN, Sakin A, Araz M, Cokmert S, Ozdemir O, Sen E, Nayir E. A retrospective analysis on first-line bevacizumab, cetuximab, and panitumumab-containing regimens in patients with RAS-wild metastatic colorectal cancer: A Collaborative Study by Turkish Oncology Group (TOG). *J BUON*. 2019;24(1):136-142.
- Geredeli 2018** Geredeli C, Yasar N. FOLFIRI plus panitumumab in the treatment of wild-type KRAS and wild-type NRAS metastatic colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):67.
- Karthaus 2016** Karthaus M, Hofheinz RD, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, Fernebro E, Oliner KS, Boedigheimer M, Twomey B, Zhang Y, Demonty G, Köhne CH. Impact of tumour RAS/BRAF status in a first-line study of panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1215-1222.
- Köhne 2012** Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, Fernebro E, Gamelin E, Decosta L, Karthaus M. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(1):65-72.
- Van Cutsem 2009** Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-17.
- Van Cutsem 2015** Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, Beier F, Stroh C, Rougier P, van Krieken JH, Ciardiello F. Fluorouracil, leu-covorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):692-700.
- Ocvirk 2010** Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Besl ja S, Koza I, Pápai Z, Messinger D, Yılmaz U, Faluhelyi Z, Yalcin S, Papamichael D, Wenczl M, Mrcic-Krmpotic Z, Shacham-Shmueli E, Vrbanc D, Esser R, Schei-thauer W, Zielinski CC. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3133-43.
- Thaler 2012** Thaler J, Karthaus M, Mineur L, Greil R, Letocha H, Hofheinz R, Fernebro E, Gamelin E, Baños A, Köhne CH. Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. *BMC Cancer*. 2012;12:438.
- Dawoud 2014** Dawoud E, Shorbagy D, Hamza D, Aref A. Panitumumab plus FOLFIRI vs. Bevacizumab plus FOLFIRI for First Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Wild-Type KRAS Tumors; a retrospective study. *Asian Journal of Cancer*. 2014; 13(1):5-11.

Rekomendacje kliniczne

- ACS 2016** American Cancer Society, Treating Colorectal Cancer, Guideline 2016
- AHS 2018** Alberta Health Services, Metastatic Colorectal Cancer, Clinical Practice Guideline, 2018
- ESMO 2016** E. Van Cutsem, A. Cervantes, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, *Annals of Oncology* 27: 1386–1422, 2016
- NCCN 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, 2019
- NCCN 2018** NCCN Guidelines for Patients: Rectal Cancer, 2018
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence, Colorectal cancer: diagnosis and management, Clinical guideline, 2011 (Updated December 2014)
- Prescrire 2013** Panitumumab adjunctive therapy; No place in either first- or second-line treatment of metastatic colorectal cancer; *Rev Prescrire*, 2013; 33 (351): 17
- PTOK 2015** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013, (aktualizacja 2015).
- SEOM 2018** Gómez-España, M.A., Gallego, J., González-Flores, E. et al. *Clin Transl Oncol* (2019) 21: 46.
- SIGN 2016** Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 126 Diagnosis and management of colorectal cancer, A national clinical guideline, 2011 (Revised 2016)

Rekomendacje finansowe

AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group, Panitumumab (Vectibix) solution for infusion, 2015
CADTH 2016	Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report, Panitumumab (Vectibix) for Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer, 2018
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer, Technology appraisal guidance, 2017
SMC 2012	Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice, panitumumab (Vectibix) (No: 769/12), 2012
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice, panitumumab (Vectibix) (No: 1082/15), 2015

Pozostałe publikacje

ChPL Vectibix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vect bix
ChPL Erbitux	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux
AWA Vect bix 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 62/2017 z dnia 20 października 2017 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1 fiol. po 5ml, Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1 fiol. po 20ml, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, 2017
Kobus 2012	Kobus G., Łagoda K., Tyniewicka I., Częstość występowania raka i polipów jelita grubego u chorych zakwalifikowanych do diagnostycznej kolonoskopii, <i>Probl Hig Epidemiol</i> 2012;93(2):327-333.
Krakowska 2017	Magdalena Krakowska, Piotr Potemski. Nowe możliwości leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego w Polsce. 2017. DOI: 10.5603/OCP.2017.0014
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/jelito-grube/ , [dostęp: 26.09.2019]
CiS 2015	Rak v Sloveniji 2015. Cancer in Slovenia. EPIDEMIOLOGIJA IN REGISTER RAKA. Institute of Oncology Ljubljana.
Hackl 2011	Christina Hackl et al. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. <i>Int J Colorectal Dis</i> (2011) 26:1475–1481. DOI 10.1007/s00384-011-1278-5
Hess 2006	Kenneth R. Hess et al. Metastatic Patterns in Adenocarcinoma. Presented in part at the American Society of Clinical Oncology Program/Proceedings [abstract 2480], Atlanta, Georgia, May 15–18, 1999.
Holch 2016	Julian Holch et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Standard of Care and Future Perspectives. <i>Visc Med</i> 2016;32:178–183 DOI: 10.1159/000446052
Krzemieniecki 2009	Krzemieniecki K, Deptała A, Drosik K, i in. 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> . 2009; 5(1):16–19
Leporrier 2006	Leporrier J., Maurel J., Chiche L. i in., A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer, <i>Vol. 93 (4) 465-474</i> , April 2006
Łacko 2011	Łacko A, i in. Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2011, tom 7, nr 4, 224–229
Manfredi 2006	Manfredi S., Lepage C., Hatem C. i in., Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer, <i>Ann Surg</i> . 2006 Aug;244(2):254-9
Nowicki 2016	Nowicki A., Kula Z., Lemanowicz M., Analysis of 7965 screening colonoscopies and treatment results of detected colorectal cancers — experiences of one center. <i>OncoReview</i> , 2016.
Suciu 2018	Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen T-T, Wheatley K, Ives N, Schaezen G de, Efendi A, Buyse M. (2018) Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy. <i>J Natl Cancer Inst</i> 110(1):87–96.
SVOD 2016	Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic http://www.svod.cz/
Szczekli k 2012	Szczekli k A., <i>Choroby wewnętrzne: Rak jelita grubego</i> , tom I, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2012, 831 - 833
Tran 2011	Tran B, Kopetz S, Tie J, i in. Impact of BRAF Mutation and Microsatellite Instability on the Pattern of Metastatic Spread and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer. <i>Cancer</i> . 2011 October 15; 117(20): 4623–4632.
Yeager 2015	Yaeger R., Cowell E., Chou J., Gewirtz A., Borsu L., Vakiani E., Solit D., Rosen N., Capanu M., Ladanyi M., Kemeny N., RAS Mutations Affect Pattern of Metastatic Spread and Increase Propensity for Brain Metastasis in Colorectal Cancer. <i>Cancer</i> . 2015 April 15; 121(8): 1195–1203.

15. Załączniki

- Zał. 1. ██████████, Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa, 2019 (aktualizacja analizy).
- Zał. 2. ██████████, Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa, 2019 (aktualizacja analizy).
- Zał. 3. ██████████, Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa, 2019 (aktualizacja analizy).
- Zał. 4. ██████████, Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Aneks. HealthQuest, Warszawa, 2019