



## Opinia nr 19/2020

z dnia 3 marca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm ) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0)

Oceniana technologia we wnioskowanym wskazaniu ma zostać zastosowana w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem.

W ramach analizy skuteczności klinicznej panitumumabu w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem przedstawiono wyniki badania Corcoran 2018, które wskazuje na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej terapii we ocenianym wskazaniu. Zgodnie z wynikami badania, mediana OS wyniosła 9,1 mies., mediana PFS 4,2 mies., mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie 7,6 mies., a ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie osiągnął 21%.

Biorąc pod uwagę wyniki badania Corcoran 2018 sugerujące możliwe korzyści z leczenia, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie panitumumabu w skojarzeniu we wnioskowanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

#### Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej,



na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało: schemat XELOX jako leczenie uzupełniające oraz chemioterapię wg schematu FOLFIRI (bez efektu). Doprecyzowano również wskazanie: zdiagnozowany nowotwór ma charakter raka śluzowego w stadium pT3N2b z obecnymi przerzutami do 7/8 węzłów chłonnych, widoczne jest naciekanie tkanki tłuszczowej pozawęzłowej. Stwierdzono występowanie mutacji BRAF V600, nie stwierdzono mutacji w genach NRAS i KRAS. Przeciwwskazanie do leczenia antyangiogennego.

Ponadto zaznaczono, że lek Vectibix ma być stosowany równolegle z dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist). Dabrafenib i trametynib mają być zastosowane w ramach otwartego dostępu do leku, pod warunkiem dołączenia inhibitora EGFR.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer* – CRC) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu.

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

Szacuje się, że 20% nowotworów jelita grubego rozwija się w jelicie ślepych. Rak jelita grubego zajmuje w Polsce drugie miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną.

W 2015 r. w Polsce zachorowało łącznie 18 127 osób. Według danych NFZ liczba chorych z rozpoznaniem wg ICD-10 C18.0, tj. nowotwór złośliwy jelita grubego, jelito ślepe w latach 2014 – 2018 wynosiła od 5685 do 6126. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i mutacją BRAF V600E po niepowodzeniu terapii początkowej wynosi od 4 do 6 mies.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Mając na uwadze wytyczne NCCN 2020 za komparator przyjęto cetuksymab dodany do dabrafenibu i trametynibu. Zasadność takiego postępowania potwierdza informacja zawarta w zleceniu MZ, wg której możliwa jest kwalifikacja do otwartego dostępu do leczenia dabrafenibem i trametynibem pod warunkiem dołączenia jednego z inhibitorów EGFR, do których należą panitumumab i cetuksymab.

Należy zauważyć, że zarówno oceniany schemat, jak i analogiczne skojarzenie z cetuksymabem zalecane są na innych etapach leczenia niż rozpatrywany, tzn. w I linii lub >II linii leczenia po zastosowaniu chemioterapii opartej na irynotekanie niezawierającej oksaliplatyny w przypadku chorych po terapii adjuwantowej z zastosowaniem schematu FOLFOX (oksalipatyna, folinian wapnia, fluorouracyl) lub CAPEOX (oksalipatyna, kapecytabina) w przebiegu ostatnich 12 mies.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Panitumumab (PAN) jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z ludzkim EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1, obejmującej EGFR (HER1/c ErbB 1), HER2, HER3 i HER4.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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):

- w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI;

- w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu);
- w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.

Lek Vectibix nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu, tj. do stosowania w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem. Wskazanie rejestracyjne leku odnoszące się do drugiej linii terapii dotyczy zastosowania panitumumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI.

Oceniane wskazanie nie jest objęte również wskazaniami, w których lek Vectibix został zatwierdzony do stosowania przez amerykańską agencję FDA, a które dotyczą chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z dzikim typem mutacji RAS:

- w I linii leczenia w skojarzeniu ze schematem FOLFOX;
- w monoterapii w przypadku progresji choroby po leczeniu z zastosowaniem fluoropirymidyny, oksaliplatyny i irynotekanu.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących zastosowania panitumumabu (PAN) w skojarzeniu z dabrafenibem (DAB) i trametynibem (TRAM) ograniczających się do populacji docelowej, tzn. chorych z zaawansowanym rakiem jelita ślepego, mutacją BRAF V600 i brakiem mutacji NRAS i KRAS w II linii leczenia.

Do analizy klinicznej włączono badanie Corcoran 2018 przeprowadzone w obrębie populacji szerszej niż wnioskowana, tzn. z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego oraz potwierdzoną mutacją BRAF V600E. Badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonych: PAN+DAB, PAN+TRAM, PAN+DAB+TRAM. W niniejszej opinii przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia PAN+DAB+TRAM, ponieważ pozostałe interwencje nie stanowiły przedmiotu oceny. Liczba pacjentów stosujących w badaniu oceniany schemat wynosiła 91 osób, zaś mediana okresu obserwacji wynosiła 6,2 miesiąca.

Włączone badanie zostało ocenione na 4/9 gwiazdek w skali NOS dla badań kohortowych. Nie przyznano żadnej gwiazdki w zakresie reprezentatywności kohorty narażonej oraz doboru kohorty bez narażenia ze względu na brak określenia metody doboru kohort, w kategorii punkt końcowy nie przyznano żadnej gwiazdki, gdyż badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia, zdaniem autorów badania Corcoran 2018 wyniki dot. OS nie są w pełni dojrzałe oraz nie przedstawiono danych nt. utraty pacjentów z badania.

#### *Skuteczność*

Raportowana w publikacji Corcoran 2018 mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w grupie leczonych PAN+DAB+TRAM wynosiła 9,1 mies. (95% CI: 7,6-20,0). Wartość mediany została uznana za możliwą do oszacowania lecz niedojrzałą.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) u stosujących PAN+DAB+TRAM wynosiła 4,2 mies. (95% CI: 4,0-5,6).

Ogólną odpowiedź na leczenie (sumę całkowitej i częściowej odpowiedzi) zaobserwowano u 21% leczonych PAN+DAB+TRAM, z czego całkowitą odpowiedź osiągnięto w jednym przypadku (1%). Stabilizację choroby osiągnęło 65% badanych. Progresja w czasie leczenia wystąpiła u 9% badanych, a u 5% ocena odpowiedzi nie była możliwa.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 7,6 mies. (95% CI: 2,9-nie osiągnięto), przy czym nie osiągnięto górnego przedziału ufności.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu Corcoran 2018 raportowano 2 śmiertelne zdarzenia niepożądane (2,2%) w grupie leczonych PAN+DAB+TRAM. Jeden zgon był spowodowany krwotokiem, a przyczyna drugiego jest nieznana. Autorzy badania nie uznali zgonów za związane z leczeniem.

W ramach analizy bezpieczeństwa określono częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych otrzymujących PAN+DAB+TRAM. Dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u wszystkich badanych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u >50% pacjentów były: biegunka (65%), trądzikowe zapalenie skóry (59%), nudności (56%) i suchość skóry (54%).

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4. wystąpiły u 70% pacjentów leczonych PAN+DAB+TRAM. Najczęściej występującymi (>5%) zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były: wysypka (11%), trądzikowe zapalenie skóry (10%), biegunka i zmęczenie (po 7%).

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Vectibix 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%)].

Odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa:

- 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 kardiotoksyczności odnośnie leczenia panitumumabem.
- FDA (Food and Drug Administration) 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.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Vectibix, ponieważ planowany schemat leczenia w skojarzeniu z dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) wykracza poza skojarzenia uwzględnione w ChPL, w związku z czym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) na etapie rejestracji.

#### *Ograniczenia analizy*

Odnalezione badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana tzn. z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego oraz potwierdzoną mutacją BRAF V600E. Ponadto włączone badanie stanowiło badanie niższej jakości.

Brak jest również dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu.

### Skuteczność technologii alternatywnej

W toku prac analitycznych nie odnaleziono również dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo komparatora – cetuksymabu w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem. Warto jednak podkreślić, że wytyczne NCCN 2020 zalecają stosowanie zarówno cetuksymabu jak i panitumumabu na podstawie badania Corcoran 2018.

### Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej terapii panitumumabem 1 pacjenta wynosi (na podstawie danych z wniosku) [REDACTED].

Przyjmując cenę preparatu na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii panitumumabu 1 pacjenta wynosi 32 659,20 zł.

Koszt 3 miesięcznej terapii technologią alternatywną oszacowaną na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ, wynosi 53 855,68 zł.

### Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta klinicznego przyjęto, że rocznie populacja docelowa z ocenianym wskazaniem mogłaby wynieść 100 osób.

Przy powyższym założeniu, wydatki płatnika publicznego będą wynosić w horyzoncie rocznym w zależności od źródła ceny leku:

- dane ze zlecenia MZ: [REDACTED]
- dane z Obwieszczenia MZ: 13 063 700 zł.

Natomiast koszt rocznej terapii cetuksymabem 100 pacjentów oszacowany na podstawie ceny leku z Obwieszczenia MZ wynosi 21 021 100 zł

Przedstawione wyżej koszty opierają się na oszacowaniu liczebności populacji dokonany przez eksperta klinicznego. Wobec braku innych źródeł danych, wskazujących na potencjalną liczebność chorych mogących kwalifikować się do ocenianej terapii, należy podkreślić, że wyliczenia mają charakter poglądowy, a rzeczywiste koszty płatnika mogą odbiegać od przedstawionych w niniejszym dokumencie.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2020;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2015;
- European Society for Medical Oncology – ESMO 2016;

Wytyczne NCCN wskazują, że w II linii leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem można zastosować jeden ze schematów chemioterapii: FOLFOX, CAPEOX, FOLFIRI lub FOLFOXIRI (możliwe skojarzenie z lekiem antyangiogenym – bewacyzumabem), a w przypadku przeciwwskazań do intensywnego leczenia: wlew 5-fluorouracylu + leukoworyna lub kapecytabinę.

Wytyczne PTOK 2015 w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego wskazują chemioterapię lub jej skojarzenie z bewacyzumabem, cetuksymabem, panitumumabem lub afliberceptem. Bewacyzumab i aflibercept należą do leków antyangiogennych, w związku z czym ich zastosowanie w populacji docelowej jest przeciwwskazane. Natomiast zgodnie z informacjami podanymi

w wytycznych NCCN 2020 u chorych z mutacją BRAF panitumumab lub cetuksymab powinno stosować się w skojarzeniu z inhibitorami BRAF, w przeciwnym wypadku uzyskanie odpowiedzi na leczenie jest bardzo mało prawdopodobne.

Natomiast w wytycznych ESMO 2016 zalecenia dotyczące leczenia II linii obejmują przeciwwskazane w populacji docelowej leki antyangiogenne lub postępowanie wynikające z ich wcześniejszego zastosowania.

Oceniane skojarzenie leków uwzględniają jedynie wytyczne NCCN 2020 i w przypadku chorych z mutacją BRAF V600E zalecają je w następujących sytuacjach klinicznych:

- w I linii lub > II linii leczenia po zastosowaniu chemioterapii opartej na irynotekanie niezawierającej oksaliplatyny w przypadku chorych po terapii adjuwantowej z zastosowaniem schematu FOLFOX lub CAPEOX w przeciągu ostatnich 12 mies.;
- w II linii leczenia w przypadku chorych, u których zastosowano: terapię adjuwantową FOLFOX/CAPEOX w okresie > 12 mies. względem stanu obecnego lub terapię 5-fluorouracylem + leukoworyną lub kapecytabiną lub u których nie stosowano wcześniej chemioterapii.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.180.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Vectibix (panitumumab) koncentrant do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 400 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 44/2020 z dnia 2 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0) oraz raportu nr OT.422.9.2020 „Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: Nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0)”. Data ukończenia: 18 lutego 2020 r.