



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

**Vectibix (panitumumab)**  
**we wskazaniu:**

Nowotwór złośliwy jelita grubego –  
jelito ślepe (ICD-10: C18.0)

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

nr OT.422.9.2020

Data ukończenia: 18 lutego 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen Europe B.V.).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Europe B.V.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BRAF</b>	protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa B
<b>CAPEOX / XELOX</b>	kapecytabina, oksaliplatyna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności
<b>CIS</b>	rak <i>in situ</i>
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>DAB</b>	dabrafenib
<b>DGL</b>	Departement Gospodarki Lekami
<b>DOR</b>	trwanie odpowiedzi na leczenie
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy
<b>ECOG</b>	stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków
<b>FOLFIRI</b>	fluorouracyl, folinian wapnia, irynotekan
<b>FOLFOX</b>	oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl
<b>FOLFOXIRI</b>	irynotekan, oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl
<b>HER</b>	ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IgG</b>	immunoglobulina G
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRAS</b>	ang. <i>Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue</i>
<b>mCRC</b>	przerzutowy rak jelita grubego i okrężnicy
<b>MEK</b>	kinaza kinazy białkowej aktywowanej mitogenami
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI-CTC</b>	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NO</b>	nie osiągnięto
<b>NRAS</b>	ang. <i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue</i>
<b>ORR</b>	ogólna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	przeżycie całkowite

<b>PAN / PMAB</b>	panitumumab
<b>PD</b>	progresja choroby
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka
<b>SD</b>	stabilna choroba
<b>Technologia</b>	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
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TRAM</b>	trametynib
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>WT</b>	typ dziki (brak mutacji)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	6
2. Podsumowanie .....	7
3. Przedmiot i historia zlecenia .....	9
4. Problem decyzyjny .....	10
4.1 Problem zdrowotny.....	10
4.2 Technologia wnioskowana .....	11
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
5. Istotność stanu klinicznego .....	13
6. Analiza kliniczna .....	14
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	15
6.4. Wyniki.....	16
6.4.1. Analiza skuteczności.....	16
6.4.2. Analiza bezpieczeństwa .....	18
6.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	19
6.4.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej .....	20
6.5. Komentarz do analizy klinicznej .....	20
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	21
8. Konkurencyjność cenowa .....	22
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....	25
11. Piśmiennictwo .....	30
12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji.....	31

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

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

3 lutego 2020 r., PLD.4530.180.2020.AK

---

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Vectibix (panitumumab) koncentrant do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 400 mg

Wnioskowane wskazanie:

- Nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
- 

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość brutto wnioskowanej terapii: ██████████ / 3 miesiące (6 ampułek)

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 400 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, niniejsza ocena dotyczy chorych, u których stosowano dotychczas leczenie operacyjne, leczenie uzupełniające w postaci schematu XELOX, po którym nastąpił szybki nawrót oraz chemioterapię wg schematu FOLFIRI. Ponadto, stwierdzono występowanie mutacji BRAF V600, nie stwierdzono mutacji w genach NRAS i KRAS i nie ma możliwości leczenia antyangiogennego. Panitumumab ma być stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem (warunkiem otrzymania tych leków w ramach otwartego dostępu jest dołączenie inhibitora EGFR).

Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję w analizowanym wskazaniu.

### Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) 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 ślepym. 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.

### Istotność stanu klinicznego

W opinii eksperta klinicznego, prof. Potemskiego, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy i przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących zastosowania panitumumabu w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem 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. Analizę kliniczną oparto na publikacji Corcoran 2018, która opisywała wyniki badania I fazy przeprowadzonego bez zaślepienia wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego z obecną mutacją BRAF V600E, tzn. w populacji szerszej niż oceniana. Badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo trzech terapii skojarzonych: panitumumabu z dabrafenibem, panitumumabu z trametynibem oraz panitumumabu z dabrafenibem i trametynibem. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia otrzymującego interwencję zgodną ze zleceniem MZ: panitumumab+dabrafenib+trametynib.

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%.

### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Corcoran 2018 dwoje pacjentów zmarło w czasie trwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych, jednak ich zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u leczonych PAN+DAB+TRAM 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%).

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek 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. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

### **Konkurencyjność cenowa**

Koszt 3-miesięcznej terapii panitumumabem w ramach ocenianej interwencji złożonej (dabrafenib + trametynib + panitumumab) według danych ze zlecenia MZ wynosi ██████████. W przypadku oszacowań na podstawie ceny leku Vectibix z Obwieszczenia MZ koszt ten wynosi 32 659 PLN.

Koszt stosowania komparatora dodatkowego, tj. cetuksymabu w ramach analogicznej terapii wynosi natomiast 53 856 PLN zgodnie z ceną leku Erbitux podaną w Obwieszczeniu MZ.

Koszt refundacji panitumumabu w ramach 3-miesięcznej terapii w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem jest ██████████ od kosztu refundacji cetuksymabu w analogicznym skojarzeniu.

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Według opinii prof. Potemskiego liczebność populacji docelowej może wynieść 100 pacjentów rocznie. Koszt terapii panitumumabem 100 pacjentów w horyzoncie 3 mies. wyniesie ok. ██████████ wg kosztów ze zlecenia MZ oraz ok. 3,3 mln PLN wg danych z Obwieszczenia MZ. W horyzoncie rocznym koszty te wyniosą odpowiednio ok. ██████████ oraz 13,1 mln PLN.

Koszt 3-mies. terapii 100 osób dodatkową technologią alternatywną – cetuksymabem w horyzoncie 3 mies. wyniesie ok. 5,4 mln PLN, natomiast w horyzoncie rocznym terapia ta związana jest z kosztem wysokości ok. 21 mln PLN.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Analiza odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wykazała, że za technologię alternatywną dla panitumumabu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem należy uznać brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej. Jednak z uwagi na fakt, że zgodnie z wytycznymi NCCN 2020 w ramach skojarzenia analogicznego do ocenianego w miejsce panitumumabu można zastosować cetuksymab, za komparator dodatkowy 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 przeciągu ostatnich 12 mies.

W toku prac analitycznych nie odnaleziono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem, nie było więc możliwe porównanie panitumumabu z założonym komparatorem dodatkowym.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 3 lutego 2020 r., znak PLD.4530.180.2020.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Vectibix (panitumumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 400 mg

we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W zleceniu wskazano, że dotychczasowe leczenie choroby obejmowało: leczenie operacyjne, chemioterapię schematami XELOX i FOLFIRI. Znana jest obecność mutacji BRAF oraz brak mutacji w genach NRAS/KRAS. Ze względu na choroby układu krążenia i leczenie przeciwzakrzepowe nie ma możliwości leczenia antyangiogennego. Panitumumab ma być zastosowany w schemacie z lekami Mekinist i Tabinlar.

Pismem z dnia 12.02.2020 r., znak PLD.4530.180.2020.3.AK Minister Zdrowia dokonał doprecyzowania informacji zawartych w zleceniu. Wskazano następujące aspekty:

- schemat XELOX był stosowany jako leczenie uzupełniające (8 podań w okresie 04.2019 – 09.2019);
- stosowano również chemioterapię wg schematu FOLFIRI – bez efektu;
- zdiagnozowany nowotwór ma charakter raka śluzowego w stadium pT3N2b z obecnymi przerzutami do 7/8 węzłów chłonnych, widoczne jest naciekanie tkanki tłuszczowej pozawęzłowej;
- leki Mekinist i Tabinlar będą otrzymywane w ramach otwartego dostępu do leku pod warunkiem dołączenia inhibitora EGFR;
- stwierdzono występowanie mutacji BRAF V600, nie stwierdzono mutacji w genach NRAS i KRAS.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r., produkt leczniczy Vectibix jest refundowany w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”:

- w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania w skojarzeniu ze schematem FOLFOX;
- w III linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w monoterapii.

Warunkiem zakwalifikowania pacjentów do ww. leczenia jest braku mutacji w genach KRAS i NRAS oraz brak mutacji BRAF V600E, a także IV stopień zaawansowania nowotworu.

Produkt leczniczy Vectibix stanowił dotychczas przedmiot oceny Agencji w następującym zakresie:

- w 2019 r. w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, pod warunkiem braku mutacji w genach KRAS i NRAS oraz braku mutacji BRAF V600E (warunkowo pozytywne opinia Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa Agencji);
- w 2017 r. w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, pod warunkiem braku mutacji w genach KRAS i NRAS oraz braku mutacji BRAF V600E (warunkowo pozytywne opinia Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa Agencji);
- w 2014 r. w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania w skojarzeniu ze schematem FOLFOX pod warunkiem braku mutacji w genach KRAS i NRAS oraz potwierdzenia obecności białka EGFR w co najmniej 1% komórek nowotworowych (warunkowo pozytywne opinia Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa Agencji);
- w 2011 r. i w 2010 r. w III linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego z brakiem mutacji w genie KRAS w monoterapii (negatywne stanowiska Rady Konsultacyjnej i warunkowo pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące finansowania panitumumabu jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ).

Produkt leczniczy Vectibix nie był oceniany przez Agencję w rozpatrywanym wskazaniu.

Źródło: AOTM-OT-4351-7/2014, OT.4331.39.2019, Stanowisko RP nr 91/2019, Rekomendacja nr 89/2019

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1 Problem zdrowotny

#### Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C18.0 – nowotwór złośliwy jelita grubego, jelito ślepe

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) 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. Nowotwory jelita ślepego należą do prawostronnych guzów jelita grubego.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-grubego/> [dostęp dnia 11.02.2020], Hermann 2011

#### Epidemiologia

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 (standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka okrężnicy wynosiły 17,7/100 000/rok dla mężczyzn i 11,55/100 000/rok dla kobiet, a na raka odbytnicy 11,28/100 000/rok dla mężczyzn i 5,25/100 000/rok dla kobiet). 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.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Etiologia i patogeneza

Powstanie i rozwój raka jelita grubego warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe.

Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą jedynie pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit. Olbrzymia większość (85%) raków sporadycznych rozwija się w wyniku nabytych, nakładających się mutacji genów supresorowych (APC, DCC, p53) prowadzących do rozrostu nabłonka gruczołowego i uformowania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów (m.in. KRAS).

Inna droga karcynogenezy w jelicie grubym, której modelem jest zespół Lyncha, polega na nieczynieniu genów naprawczych (mutatorowych) warunkujących stabilność genetyczną komórek. Mutacje tych genów lub ich „wyłączenie” powodują niekontrolowany rozrost komórek nabłonka. Wyrazem tych zaburzeń jest niestabilność mikrosatelitarna stwierdzana prawie we wszystkich przypadkach zespołu Lyncha i w 15% przypadków raka sporadycznego. Trzecią drogą jest mechanizm epigenetyczny prowadzący do funkcjonalnego „wyłączenia” genów w następstwie hipermetylacji DNA w regionach promotorowych genów hMLH1, APC i p16.

Działaniem czynników środowiskowych tłumaczy się różnice w epidemiologii raka jelita grubego. Najważniejszym z tych czynników jest sposób odżywiania, który niekorzystnie wpływa na florę bakteryjną jelit, indukując syntezę prekursorów związków rakotwórczych oraz wydłużając czas ich pasażu przez jelito grube.

Około 85% wszystkich raków jelita grubego stanowią gruczolakoraki (*adenocarcinoma*), a ponad 90% z nich rozwija się z gruczolaków.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niedrożność jest pierwszym objawem w 6% przypadków raka jelita grubego. Masywny krwotok lub perforacja jelita zdarzają się rzadko. Często występującą triadą objawów raka jelita ślepego jest prawostronny ból i wyczuwalna masa oraz anemia mikrocytarna.

Źródło: Szczeklik 2018, Hermann 2011

## Rozpoznanie

Najważniejszym badaniem diagnostycznym jest kolonoskopia, która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków i obejrzenie całego jelita w poszukiwaniu zmian synchronicznych (drugie ognisko raka występuje u 1-3% chorych, ale synchroniczne polipy w innej części jelita u 30%). USG jamy brzusznej oraz TK i MR są przydatne w wykrywaniu przerzutów do wątroby i węzłów chłonnych. Do oceny miejscowego i regionalnego zaawansowania raka odbytnicy przydatna jest endosonografia.

Źródło: Szczeklik 2018

## Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%). W przypadku nowotworów jelita grubego obecność mutacji BRAF V600E jest związane z blisko 2-krotnie wyższą śmiertelnością chorych w stadium przerzutowym w porównaniu do pacjentów z genem BRAF typu dzikiego. Według publikacji Kopetz 2019 mediana przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i mutacją BRAF V600E po niepowodzeniu terapii początkowej wynosi od 4 do 6 mies.

Według eksperta klinicznego, prof. Potemskiego rokowanie pacjentów z ocenianym wskazaniem jest *niekorzystne* – mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących irynotekan z cetuksymabem w badaniu BEACON wyniosła 5,1 mies. (w badaniu BEACON uczestniczyli chorzy z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E po niepowodzeniu terapii I lub II linii – przypis analityków Agencji).

Źródło: Szczeklik 2018, Corcoran 2018, Kopetz 2019

## 4.2 Technologia wnioskowana

### 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990646555
<b>Kod ATC</b>	L01XC08 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	Panitumumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18)
<b>Dawkowanie</b>	6 mg/kg m.c. (400 mg) co 14 dni
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z ludzkim EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1, obejmującej EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek prawidłowej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i ulega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych. Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywołowaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego.</p> <p>Geny KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) i NRAS (ang. Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue) są silnie powiązanymi elementami rodziny onkogenów RAS. Geny KRAS i NRAS kodują małe białka wiążące GTP zaangażowane w transdukcję sygnału. Szereg bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywuje KRAS i NRAS, które w następstwie pobudzają inne białka wewnątrzkomórkowe, co przyczynia się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy.</p>

Źródło: ChPL Vectibix, zlecenie MZ

**Dodatkowe uwagi:**

Zgodnie z informacjami uzupełniającymi do przedmiotowego zlecenia, wnioskowana terapia ma być zastosowana w drugiej linii leczenia chorych z rakiem jelita ślepego (ICD-10: C18.0), stwierdzoną mutacją BRAF V600 oraz niestwierdzonymi mutacjami w genach NRAS i KRAS, u których występują przeciwwskazania do leczenia antyangiogenne. Dotychczasowe postępowanie obejmowało resekcję oraz leczenie farmakologiczne: schemat XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna) w ramach leczenia adjuwantowego (czas od leczenia adjuwantowego < 12 mies.) i schemat FOLFIRI (kwas folinowy + 5-fluorouracyl + irynotekan). W ramach doprecyzowania zlecenia podano również informację, że jest to rak śluzowy w stadium pT3N2b z obecnością przerzutów do 7/8 węzłów chłonnych i naciekaniem tkanki tłuszczowej pozawęzłowej.

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.

Źródło: zlecenie MZ

**4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii****Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/12/2007, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Vect bix 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"> <li>• w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI;</li> <li>• w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu);</li> <li>• w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Vectibix

**Dodatkowe uwagi:**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w powyższej tabeli, 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.

## 5. Istotność stanu klinicznego

Istotność stanu klinicznego została określona w oparciu o opinie ekspercką przygotowane na potrzeby niniejszego opracowania. Zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych, opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

**Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej**

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	<i>Żadne z wymienionych, ponieważ wnioskowana technologia nie została oceniona w badaniu z grupą kontrolną. Jednak ekstrapolacja wyników badania III fazy BEACON, w którym stosowano inne leki o podobnych mechanizmach działania, tj. cetuksymab z enkorafenibem ± binimetynib wskazuje na możliwe wydłużenie czasu całkowitego przeżycia i dłuższe zachowanie jakości życia w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej (cetuksymab + chemioterapia).</i>
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

**Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Jakość życia pacjentów przed i po leczeniu

Ekspert nie udzielił odpowiedzi w tym zakresie.

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania panitumumabu (Vectibix) w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.02.2020 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. Przegląd prowadzono dwuetapowo: w pierwszej kolejności dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: chorzy na zaawansowany nowotwór jelita ślepego (ICD-10: C18.0) ze stwierdzoną mutacją BRAF V600 oraz niestwierdzonymi mutacjami w genach NRAS i KRAS, leczenie II linii.

Interwencja: panitumumab w dawce 6 mg/kg m.c. (400 mg) co 14 dni + dabrafenib + trametynib (PAN+DAB+TRAM)<sup>2</sup>.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących zastosowania panitumumabu w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem 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 I fazy 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 ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia PAN+DAB+TRAM, ponieważ pozostałe interwencje nie stanowiły przedmiotu oceny.

Poniższa charakterystyka badania Corcoran 2018 została przedstawiona pod kątem uwzględnionego ramienia.

---

<sup>2</sup> Zgodnie z informacjami uzupełniającymi do zlecenia przesłanymi przez MZ panitumumab ma być stosowany z dabrafenibem i trametynibem. Leczenie dabrafenibem i trametynibem będzie realizowane w ramach otwartego dostępu do leku pod warunkiem dołączenia do terapii inhibitora EGFR, tj. np. panitumumabu.



Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Corcoran 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>GlaxoSmithKline</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</i>	<u>Typ badania:</u> I fazy, bez zaślepienia <u>Interwencja:</u> PAN+DAB+TRAM: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panitumumab 4,8 mg/kg co 2 tyg. <i>iv</i> zwiększone do 6,0 mg/kg co 2 tyg. <i>iv</i>*</li> <li>• Dabrafenib 150 mg 2x/dz. <i>po</i></li> <li>• Trametynib 1,5 mg 1x/dz. <i>po</i> zwiększone do 2 mg 1x/dz. <i>po</i></li> </ul> <u>Okres obserwacji:</u> PAN+DAB+TRAM: mediana: 6,2 ms. (1,5-47,2)**	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzony histologicznie lub cytologicznie zaawansowany lub przerzutowy rak jelita grubego z obecną mutacją BRAF V600E;</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• ECOG 0-1;</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory złośliwe inne niż rak jelita grubego obecne w wywiadzie;</li> <li>• mutacja BRAF inna niż V600E;</li> <li>• wcześniejsze leczenie inhbitorami BRAF/MEK.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> PAN+DAB+TRAM: N=91	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo skojarzeń leków objętych badaniem;</li> </ul> <u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (przeżycie całkowite);</li> <li>• PFS (przeżycie wolne od progresji choroby);</li> <li>• ORR (ogólna odpowiedź na leczenie) oceniana przez badaczy;</li> <li>• DOR (czas trwania odpowiedzi na leczenie).</li> </ul>

\* 32 pacjentów włączonych na dalszym etapie badania otrzymywało zmniejszoną dawkę PAN (4,8 mg/kg) z uwagi na obserwowaną toksyczność dermatologiczną.

\*\* Autorzy publikacji nie wyjaśniają znaczenia wartości w nawiasie, jednak uznano za prawdopodobne, że dotyczą one zakresu długości obserwacji.

Skróty: PAN – panitumumab; DAB – dabrafenib; TRAM – trametynib; *iv* – podanie dożylnie, *po* – podanie doustne; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; BRAF – protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa B (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1); MEK – kinaza kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (mitogen-activated protein kinase); ECOG – stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

### 6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Włączone badanie zostało ocenione zgodnie z kwestionariuszem Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych.

Badanie Corcoran 2018 otrzymało dwie gwiazdki w kategorii „Dobór próby”:

- nie przyznano żadnej gwiazdki w zakresie reprezentatywności kohorty narażonej oraz doboru kohorty bez narażenia ze względu na brak określenia metody doboru kohort;
- przyznano natomiast gwiazdki za stwierdzenie narażenia i wykazanie, że punkt końcowy nie występował na początku badania.

W kategorii porównywalność przyznano dwie gwiazdki, gdyż charakterystyka kohort uczestniczących w badaniu została uznana za porównywalną.

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;
- nie przedstawiono danych nt. utraty pacjentów z badania.

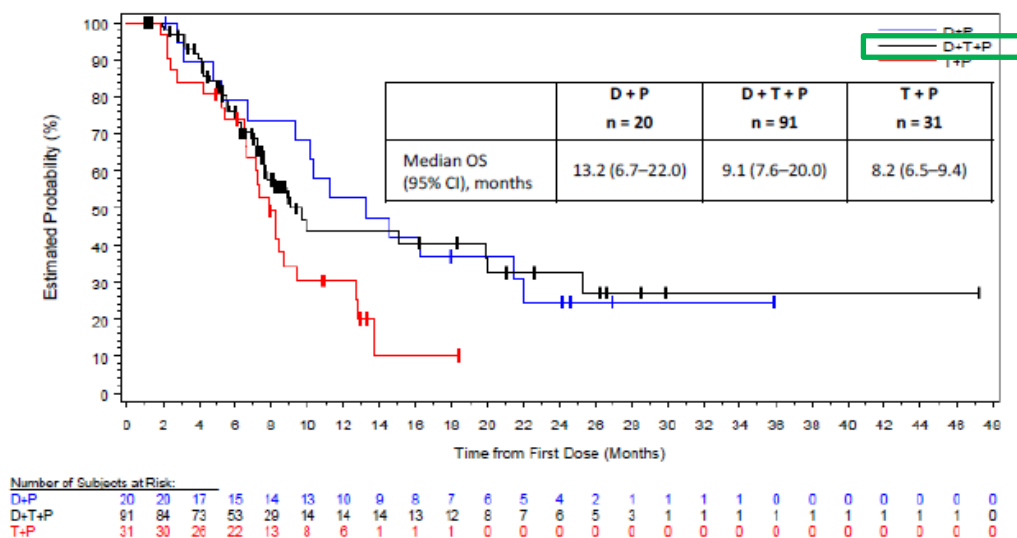
## 6.4. Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki badania Corcoran 2018 dla ramienia otrzymującego leczenie PAN+DAB+TRAM. Wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

### 6.4.1. Analiza skuteczności

#### Przeżycie całkowite (OS)

Raportowana w publikacji Corcoran 2018 mediana 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. Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS pacjentów z rakiem jelita grubego pochodzące z badania Corcoran 2018.

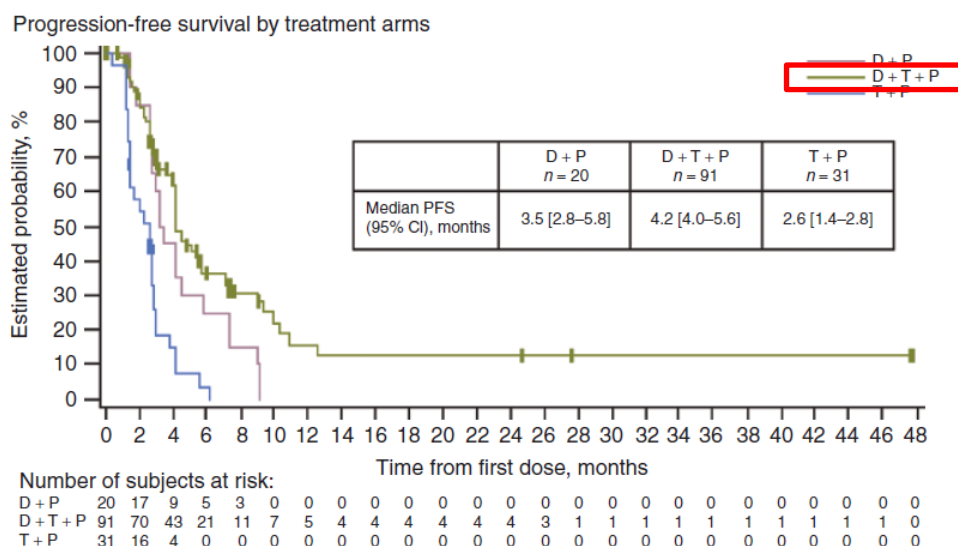


Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (Corcoran 2018)

#### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji u stosujących PAN+DAB+TRAM wynosiła 4,2 mies. (95% CI: 4,0-5,6). Poniższy wykres przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla PFS pacjentów z rakiem jelita grubego pochodzące z badania Corcoran 2018.





Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji (Corcoran 2018)

#### Odpowiedź na leczenie

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. Podsumowanie odsetków odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Analiza skuteczności – odpowiedź na leczenie (Corcoran 2018)

Punkt końcowy	N	PAN+DAB+TRAM n (%)
Całkowita odpowiedź (CR)	91	1 (1)
Częściowa odpowiedź (PR)		18 (20)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + PR)		19 (21)
Choroba stabilna (SD)		59 (65)
Progresja choroby (PD)		8 (9)
Ocena niemożliwa		5 (5)

Skróty: PAN – panitumumab; DAB – dabrafenib; TRAM – trametynib; CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie; SD – choroba stabilna; PD – progresja choroby

#### Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*)

Według autorów badania czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) był możliwy do oszacowania, ale wyniki nie były dojrzałe. Mediana DOR wyniosła 7,6 mies., przy czym nie osiągnięto górnego przedziału ufności. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Analiza skuteczności - czas trwania odpowiedzi na leczenie (Corcoran 2018)

Punkt końcowy	N	PAN+DAB+TRAM mediana DOR [mies.] (95%CI)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	91	7,6 (2,9 – NO)

Skróty: PAN – panitumumab; DAB – dabrafenib; TRAM – trametynib; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; NO – nie osiągnięto

## 6.4.2. Analiza bezpieczeństwa

### Zgony

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.

### Zdarzenia niepożądane

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

Tabela 8. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (Corcoran 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.] (mediana)	N	PAN+DAB+TRAM n (%)
Dowolne zdarzenie niepożądane	6,2	91	91 (100)
Biegunka			59 (65)
Trądzikowe zapalenie skóry			54 (59)
Nudności			51 (56)
Suchość skóry			49 (54)
Zmęczenie			45 (49)
Gorączka			44 (48)
Wymioty			39 (43)
Zmniejszony apetyt			36 (40)
Wysypka			28 (31)
Hipomagnezemia			26 (29)
Zaparcie			17 (19)

Skróty: PAN – panitumumab; DAB – dabrafenib; TRAM – trametynib

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%).

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia (Corcoran 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.] (mediana)	N	PAN+DAB+TRAM n (%)
Dowolne zdarzenie niepożądane	6,2	91	64 (70)
Wysypka			10 (11)
Trądzikowe zapalenie skóry			9 (10)
Biegunka			6 (7)
Zmęczenie			6 (7)
Gorączka			4 (4)
Nudności			2 (2)
Suchość skóry			2 (2)
Wymioty			2 (2)
Zmniejszony apetyt			2 (2)
Hipomagnezemia			1 (1)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.] (mediana)	N	PAN+DAB+TRAM n (%)
Zaparcie			1 (1)

Skróty: PAN – panitumumab; DAB – dabrafenib; TRAM – trametynib

Autorzy badania Corcoran 2018 porównali odsetki poważnych zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej dawki panitumumabu (4,8 mg/kg lub 6,0 mg/kg). Zredukowaną dawkę PAN zastosowano u 32 pacjentów w celu zmniejszenia nasilenia dermatologicznych zdarzeń niepożądanych. Chociaż autorzy nie raportują różnicy w występowaniu AEs ogółem, zaobserwowano że zmniejszenie dawki PAN wiąże się z mniejszą częstością poważnych zdarzeń niepożądanych (47% vs 67%) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (13% vs 29%). Jednocześnie odsetek pacjentów wymagających chwilowego odstawienia leków był wyższy w grupie 4,8 mg/kg niż w grupie 6,0 mg/kg (81% vs 67%). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w częstości zmniejszenia dawki.

### 6.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### 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.

#### 6.4.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej

Podstawową technologią alternatywną w niniejszym opracowaniu jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagające. Nie odnaleziono danych dot. efektów braku aktywnego leczenia w populacji docelowej. Według publikacji Kopetz 2019 mediana przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i mutacją BRAF V600E po niepowodzeniu terapii początkowej wynosi od 4 do 6 mies. W toku prac analitycznych nie odnaleziono również dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo komparatora dodatkowego – 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.

#### 6.5. Komentarz do analizy klinicznej

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących zastosowania panitumumabu w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem 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. Analizę kliniczną oparto na publikacji Corcoran 2018, która opisywała wyniki badania I fazy przeprowadzonego bez zaślepienia wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego z obecną mutacją BRAF V600E. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia otrzymującego interwencję zgodną ze zleceniem MZ: panitumumab+dabrafenib+trametynib. Zgodnie z wynikami badania, mediana OS wyniosła 9,1 mies., mediana PFS 4,2 mies., a ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie osiągnął 21%. Dwoje pacjentów zmarło w czasie trwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych, jednak ich zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem.

W toku prac analitycznych nie odnaleziono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem, nie było więc możliwe porównanie panitumumabu z założonym komparatorem dodatkowym. Warto jednak podkreślić, że wytyczne NCCN 2020 zalecają stosowanie zarówno cetuksymabu jak i panitumumabu na podstawie badania Corcoran 2018, włączonego do niniejszego opracowania.

Jako ograniczenie analizy należy potraktować również brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla panitumumabu pochodzących z praktyki klinicznej.

Choć kryteria włączenia do badania Corcoran 2018 wyodrębniły populację nieco szerszą niż założoną w zleceniu MZ, większość włączonych pacjentów odpowiadała charakterystyce na podstawie informacji uzupełniających do zlecenia (prawostronne umiejscowienie guza, 1. lub 2. linia leczenia), z zastrzeżeniem, że ramach publikacji Corcoran 2018 nie przedstawiono początkowej charakterystyki pacjentów pod względem mutacji w genach KRAS i NRAS.

Autorzy publikacji Corcoran 2018 zwracają uwagę, że u 48% pacjentów, u których wystąpiła progresja pojawiła się wykrywalna ekspresja niektórych mutacji KRAS lub NRAS. Jednocześnie podkreślają, że rzeczywisty odsetek mógł być wyższy, ponieważ badanie pod kątem mutacji było specyficzne wyłącznie względem określonych typów.

## 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie określone w zleceniu MZ, tj. nowotwór jelita grubego – jelito ślepe (ICD10: C18.0) nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Vectibix, ponieważ planowany schemat leczenia w skojarzeniu z dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) wykracza poza skojarzenia uwzględnione w ChPL. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Poniżej skrótowo przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania panitumumabu w zarejestrowanym skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX i FOLFIRI.

Europejska Agencja Leków podkreśla, że lek Vectibix skutecznie wydłuża przeżycie lub spowalnia postęp choroby u pacjentów z rozsiałym nowotworem bez ekspresji genu RAS, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI. Jednocześnie EMA informuje, że u 93% pacjentów stosujących Vectibix w dotychczasowych badaniach wystąpiły skórne działania niepożądane, przy czym większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Biorąc pod uwagę powyższe dane zdecydowano, iż korzyści wynikające z zastosowania produktu leczniczego Vectibix przewyższają związane z tym ryzyko.

Źródło: EMA, *An overview of Vectibix and why it is authorised in the EU*, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vectibix-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vectibix-epar-medicine-overview_en.pdf) (dostęp: 11.02.2020 r.)

## 8. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2020 r. obecnie refundowane są dwa produkty lecznicze zawierające panitumumab – Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, różniące się wielkością fiołki: 5 ml i 20 ml, co odpowiada zawartości substancji czynnej 100 i 400 mg. Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Vectibix zawierający 400 mg panitumumabu, tzn. fiołka 20 ml. Należy jednak zauważyć, że koszt 1 mg panitumumabu obu prezentacji leku Vectibix wg ww. Obwieszczenia MZ jest taki sam. Nie zidentyfikowano leków biopodobnych.

W poniższej tabeli zestawiono ceny i koszty 3-miesięcznej terapii dla leku Vectibix na podstawie Obwieszczenia MZ oraz danych ze zlecenia MZ (liczba zużytych opakowań leku Vectibix wynika z danych podanych w zleceniu MZ).

**Tabela 10. Ceny i koszty leku Vectibix, fiołka á 400 mg**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy* terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
według Obwieszczenia MZ z dnia 20.12.2020 r.	5 443,20	32 659,20

\*zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu MZ, 3-miesięczna terapia będzie realizowana przy wykorzystaniu 6 ampułek á 400 mg (dawkovanie 6 mg/kg masy ciała/400 mg co 14 dni). Wskazana w zleceniu liczba ampułek wystarczy na 6 podań leku dla osoby o masie ciała maks. 66,7 kg.

\*\*cena oszacowana przez analityków Agencji poprzez odjęcie marży hurtowej i stawki VAT

Zgodnie z art. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty. Należy zauważyć, że cena brutto produktu leczniczego Vectibix wskazana we wniosku stanowiącym podstawę zlecenia MZ ██████████ tego samego produktu według danych DGL za okres styczeń – marzec 2019 r., tj. ostatni dostępny okres, dla którego sprawozdawano dane. W związku z tym cena ta prawdopodobnie ██████████ funkcjonujący mechanizm podziału ryzyka, przy czym należy mieć na uwadze, że wyliczenia na podstawie danych DGL mogą, ale nie muszą odzwierciedlać całkowitego instrumentem dzielenia ryzyka. Należy również zaznaczyć, że koszt 1 mg panitumumabu dla obu prezentacji leku Vectibix oszacowany na podstawie danych DGL jest taki sam.

Ze względu na brak szczegółowej definicji najlepszego leczenia wspomagającego niemożliwe jest oszacowanie kosztów komparatora podstawowego, tj. braku aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej. W przypadku dodatkowej technologii alternatywnej – cetuksymabu, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2020 r. obecnie refundacją objęte są dwie prezentacje produktu leczniczego zawierającego tę substancję czynną: Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, różniące się wielkością fiołki: 20 ml i 100 ml (co odpowiada zawartości cetuksymabu 100 mg i 500 mg). Niezależnie od prezentacji produktu Erbitux, koszt 1 mg cetuksymabu wg Obwieszczenia MZ jest taki sam. Nie zidentyfikowano leków biopodobnych.

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2020, w przypadku schematu leczenia obejmującego dabrafenib, trametynib i cetuksymab, ten ostatni podawany jest w pierwszej dawce wynoszącej 400 mg/m<sup>2</sup>, a następnie w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> co tydzień (dawka trametynibu i dabrafenibu jest taka sama, jak w schemacie z panitumumabem). W poniższej tabeli przedstawiono ceny prezentacji leku Erbitux oraz koszty 3-miesięcznej terapii cetuksymabem. W obliczeniach analitycy Agencji przyjęli standardową powierzchnię ciała wynoszącą 1,7 m<sup>2</sup> oraz liczbę podań w okresie 3-miesięcznej terapii wynoszącą 12 (jedno podanie w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>, 11 podań w dawce 250 mg/m<sup>2</sup>). Założono, że w ramach jednego podania niezależnie od zapotrzebowania ponoszony jest koszt pełnych fiołek leku, przy czym uwzględniano zawartość i koszt opakowania 20 ml.



**Tabela 11. Ceny i koszty produktów leczniczych Erbitux na podstawie Obwieszczenia MZ**

Źródła danych	Produkt leczniczy	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
według Obwieszczenia MZ z dnia 20.12.2020 r.	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	4 343,22	-
	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	868,64	53 855,68

Analitycy Agencji nie mają dostępu do rzeczywistej ceny leku Erbitux. Do Agencji nie wpłynęło żadne zlecenie MZ dotyczące zastosowania leku Erbitux w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, stąd analitycy Agencji nie dysponują źródłem umożliwiającym weryfikację ostatnich dostępnych danych DGL dla tego leku. Dlatego w poniższej tabeli zaprezentowano ceny i koszty stosowania leku Erbitux wg danych DGL za okres styczeń – marzec 2019 r. jedynie w celach poglądowych. Koszt 1 mg cetuksymabu dla obu prezentacji leku Erbitux oszacowany na podstawie danych DGL jest taki sam.

**Tabela 12. Ceny i koszty produktów leczniczych Erbitux na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń – marzec 2019 r.**

Źródła danych	Produkt leczniczy	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
dane DGL za okres styczeń – marzec 2019 r.	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	2 792,76	-
	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	559,24	34 672,75

Z powyższych danych wynika, że koszt refundacji panitumumabu w ramach 3-miesięcznej terapii w skojarzeniu z dabrafenibem i trametynibem jest [REDAKTOWANE] od kosztu refundacji cetuksymabu w analogicznym skojarzeniu. Przy uwzględnieniu kosztów terapii panitumumabem ze zlecenia MZ różnica kosztów wynosi [REDAKTOWANE], natomiast uwzględniając koszt leku Vectibix wg Obwieszczenia MZ różnica ta [REDAKTOWANE] do ok. 21 tys. PLN.

Biorąc pod uwagę koszt cetuksymabu na podstawie danych DGL za okres styczeń – marzec 2019 r. terapia cetuksymabem [REDAKTOWANE] od terapii panitumumabem.

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

Dane NFZ za lata 2014 – 2018 wskazują, że liczba chorych ze wskazaniem wg ICD-10 C18.0 wynosiła od 5685 do 6126. Zgodnie z szacunkami prof. Potemskiego liczebność pacjentów odpowiadających charakterystyce populacji docelowej wynosi 100 osób rocznie. Jednocześnie ekspert zaznaczył, że uwzględnienie wszystkich informacji doprecyzowujących ze zlecenia MZ może znacząco ograniczyć tę liczbę. W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii ocenianą interwencją i komparatorem dodatkowym w przeliczeniu na jednego pacjenta oraz na 100 pacjentów. Obliczenia wykonano przy wykorzystaniu założeń opisanych w rozdziale 8.

**Tabela 13. Porównanie kosztów terapii panitumumabem i cetuksymabem ponoszonych przez NFZ**

Czas terapii	Koszt NFZ [PLN]		
	Panitumumab		Cetuksymab
	Koszt na podstawie zlecenia MZ	Koszt na podstawie Obwieszczenia MZ	Koszt na podstawie Obwieszczenia MZ
<b>1 pacjent</b>			
3 mies.	██████████	32 659	53 856
12 mies.	██████████	130 637	210 211
<b>100 pacjentów</b>			
3 mies.	██████████	3 265 900	5 385 600
12 mies.	██████████	13 063 700	21 021 100

Zgodnie z kosztem leku Vectibix podanym we wniosku dołączonym do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta panitumumabem wynosi ██████████, natomiast koszt terapii rocznej – ██████████. Koszty analogicznej terapii wg danych z Obwieszczenia MZ wynoszą natomiast odpowiednio 32 659 PLN i 130 639 PLN. Koszty technologii alternatywnej – cetuksymabu wyznaczone na podstawie Obwieszczenia MZ są ██████████ i wynoszą 53 856 PLN w horyzoncie 3-miesięcznym oraz 210 211 w horyzoncie rocznym.

Koszt terapii panitumumabem 100 pacjentów w horyzoncie 3 mies. wyniesie ok. ██████████ wg kosztów ze zlecenia MZ oraz ok. 3,3 mln PLN wg danych z Obwieszczenia MZ. W horyzoncie rocznym koszty te wyniosą odpowiednio ok. ██████████ oraz 13,1 mln PLN. Koszt 3-mies. terapii 100 osób dodatkową technologią alternatywną – cetuksymabem w horyzoncie 3 mies. wyniesie ok. 5,4 mln PLN, natomiast w horyzoncie rocznym terapia ta związana jest z kosztem wysokości ok. 21 mln PLN.



## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 6.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących ocenianego wskazania, tj. raka jelita ślepego. W ramach wytycznych poszukiwano zaleceń odnośnie postępowania w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Do opracowania włączono 3 wytyczne praktyki klinicznej: polskie PTOK z 2015 r., amerykańskie NCCN z 2020 r. oraz europejskie ESMO z 2016 r. W odnalezionych dokumentach poszukiwano zaleceń odnośnie pacjentów o charakterystyce odpowiadającej populacji docelowej ze zlecenia MZ, tzn. chorych z mutacją BRAF V600, pozbawionych mutacji KRAS i NRAS, u których zastosowano terapię adjuwantową XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna) w przecięgu ostatnich 12 mies. oraz schemat FOLFIRI (fluorouracyl, folinian wapnia, irynotekan), z przeciwwskazaniami do leczenia antyangiogenego.

Analiza wytycznych NCCN 2020 wykazała, że w II linii leczenia pacjentów o powyższej charakterystyce 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. Pozostałe zalecenia dotyczą pacjentów o specyficznej charakterystyce, tj. chorych z amplifikacją genu HER2, niezgodnością deficytu naprawczego lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, w związku z czym nie można ich odnieść do populacji docelowej określonej w zleceniu MZ. Ponadto w ramach podlegającej obecnie aktualizacji dyskusji wskazano trzy schematy leczenia chorych z mutacją BRAF V600E > I linii leczenia, których stosowanie zaleca się w następującej kolejności:

- wemurafenib + irynotekan + cetuksymab/panitumumab;
- dabrafenib + trametynib + cetuksymab/panitumumab;
- enkorafenib + binimetynib + cetuksymab/panitumumab.

Należy jednak zauważyć, że pierwszy z wymienionych schematów nie został ujęty we właściwej części wytycznych.

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 antyangiogenych, 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 przecięgu ostatnich 12 mies.;
- w II lini 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.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p><b>PTOK 2015</b> <b>(Polska)</b> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia przerzutowego raka jelita grubego</b> <b>Wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania terapii skojarzonej trametynibem, dabrafenibem i panitumumabem</b> Terapia ukierunkowana molekularnie W ramach terapii zaawansowanego raka jelita grubego dostępne są następujące opcje terapeutyczne: bewacyzumab (antagonista VEGF), cetuksymab i <b>panitumumab</b> (antagoniści EGFR), aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafen b (inhibitor wielokinazowy). <i>Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub <b>panitumumabem</b>, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i</i></p>

	<p><i>terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu).</i></p> <p><u>Leczenie II linii</u></p> <p>Do chemioterapii można dołączyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bewacyzumab – w skojarzeniu z FOLFOX-4 u chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną i irynotekaniem wydłuża OS; kontynuacja terapii bewacyzumabem po progresji w takcie leczenia w ramach I linii przy jednoczesnej zmianie chemioterapii powoduje niewie kie wydłużenie OS;</li> <li>• cetuksymab, <b>panitumumab</b> – brak danych wskazujących na wydłużenie OS w skojarzeniach poddanych badaniom (cetuksymab + irynotekan, panitumumab + FOLFIRI);</li> <li>• aflibercept – nieznaczne wydłużenie OS w skojarzeniu z FOLFIRI względem wyłącznie chemioterapii.</li> </ul> <p>Brak wyraźnych zaleceń odnośnie ww. terapii. W wytycznych nie wskazano jakie schematy chemioterapii są preferowane w II linii leczenia.</p> <p><i>Brak informacji o źródle finansowania i sile zaleceń.</i></p>
<p><b>NCCN 2020*</b> (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowanie w raku jelita grubego</b></p> <p><u>Zalecenia dotyczące chorych po terapii adjuwantowej z zastosowaniem schematu FOLFOX lub CAPEOX w przebiegu ostatnich 12 mies. – II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy, w przypadku których można zastosować intensywne leczenie: FOLFOX/CAPEOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI ± bewacyzumab (2A);</li> <li>• chorzy, u których nie można zastosować intensywnego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wlew 5-fluorouracylu + leukoworyna lub kapecytabina ± bewacyzumab (2A);</li> <li>○ w przypadku chorych dMMR/MSI-H: niwolumab (2A) lub pembrolizumab (2A) lub niwolumab + ipilimumab (2B);</li> <li>○ pacjenci z amplifikacją genu HER2 RAS WT: trastuzumab + pertuzumab/lapatinib (2A).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Skojarzenie <b>dabrafenib + trametytib +cetuksymab/panitumumab</b> w przypadku chorych z mutacją BRAF V600E jest zalecane przez wytyczne m.in. w następujących sytuacjach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w I linii** lub &gt; II linii leczenia po zastosowaniu chemioterapii opartej na irynotekanie niezawierającej oksaliplatyny w przypadku chorych po terapii adjuwantowej z zastosowaniem schematu FOLFOX lub CAPEOX w przebiegu ostatnich 12 mies. (2A);</li> <li>• w II linii leczenia w przypadku chorych, u których zastosowano: terapię adjuwantową FOLFOX/CAPEOX w okresie &gt; 12 mies. względem stanu obecnego lub terapię 5-fluorouracylem + leukoworyną lub kapecytabiną lub u których nie stosowano wcześniej chemioterapii (2A).</li> </ul> <p>W dyskusji dokumentu NCCN 2020, która podlega obecnie aktualizacji wskazano, że w przypadku chorych z mutacją BRAF V600E &gt; I linii leczenia zaleca się kolejno:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wemurafenib, irynotekan oraz cetuksymab/panitumumab (schemat ten nie jest wymieniany w ramach rekomendacji);</li> <li>2) <b>dabrafenib, trametytib oraz cetuksymab/panitumumab;</b></li> <li>3) enkorafenib, binimetytib oraz cetuksymab/panitumumab.</li> </ol> <p><u>Sila zaleceń:</u></p> <p>1 – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i> 2A – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i> 2B – <i>konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Nie wskazano źródła finansowania.</i></p>
<p><b>ESMO 2016</b> (Europa) <i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w przerzutowym raku jelita grubego</b></p> <p><b>Wytyczne nie zalecają stosowania terapii skojarzonej <b>dabrafenib + trametytib + panitumumab</b>, wskazują jednak na obiecujące wyniki badań w przypadku skojarzenia inhibitorów BRAF (m.in. <b>dabrafenib</b>) z inhibitorami MEK, do których należy <b>trametytib</b> i inhibitorów EGFR, do których należy <b>panitumumab</b>.</b></p> <p><u>II linia leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego – skojarzenia z leczeniem celowanym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku pacjentów, u których dotychczas nie stosowano bewacyzumabu należy rozważyć leczenie lekiem antyangiogennym (bewacyzumabem lub afliberceptem) (I, A). Stosowanie afliberceptu powinno być ograniczone do skojarzenia ze schematem FOLFIRI w przypadku chorych, u których doszło do progresji podczas leczenia schematem zawierającym oksaliplatynę (I, A),</li> <li>• w przypadku chorych, u których bewacyzumab zastosowano w I linii leczenia należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bewacyzumab + chemioterapia (I, A),</li> <li>○ aflibercept lub ramucyrumab (w skojarzeniu z FOLFIRI), jeżeli w I linii stosowano oksaliplatynę (I, A),</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>przeciwciała anty-EGFR</b> w skojarzeniu z FOLFIRI/irynotekaniem u chorych z RAS WT i BRAF WT – względna korzyść z zastosowania przeciwciał anty-EGFR jest podobna w II i dalszych liniach leczenia (II, A),</li> <li>○ w przypadku chorych z szybką progresją w trakcie leczenia schematem zawierającym bewacyzumab w I linii należy rozważyć leczenie afliberceptem lub ramucyrumabem (jedynie w skojarzeniu z FOLFIRI) (II, B), a u chorych RAS WT, u których nie stosowano wcześniej terapii anty-EGFR – terapię przeciwciałem anty-EGFR, preferowane skojarzenie z chemioterapią (II, B).</li> </ul> <p><u>Rekomendacje w oparciu o konsensus ekspercki dotyczące zastosowania leków cytotoksycznych i terapii celowanej w I i kolejnych liniach leczenia przerzutowego raka jelita grubego</u></p> <p>Jeżeli celem leczenia jest cytoredukcja umożliwiająca leczenie lokalne i/lub lokalna ablacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku chorych RAS WT leczeniem z wyboru powinien być schemat złożony z dwóch leków cytotoksycznych i <b>przeciwciała anty-EGFR</b>;</li> <li>• jeśli nie zaobserwowano odpowiedzi w ramach pierwszej kontroli postępów leczenia, sugerowana jest zmiana dwuskładnikowego schematu cytotoksycznego w celu zmaksymalizowania szansy na resekcję;</li> <li>• jeżeli w ramach kontroli zaobserwowano zjawisko cytoredukcji, ale chory wciąż nie kwalifikuje się do operacji, należy kontynuować chemioterapię i dołączyć odpowiedni lek biologiczny w zależności od statusu mutacji RAS i BRAF;</li> <li>• w przypadku progresji choroby należy rozpocząć leczenie II linii.</li> </ul> <p>Chorzy, u których cytoredukcja jest potrzebna ze względu na agresywny charakter choroby i/lub ryzyko rozwoju/obecność ciężkich objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku pacjentów RAS WT preferowane jest zastosowanie dwuskładnikowego schematu cytotoksycznego w skojarzeniu z <b>przeciwciałem anty-EGFR</b>, chociaż równie uzasadnione jest stosowanie skojarzenia z bewacyzumabem. Trójskładnikowy schemat cytotoksyczny ± bewacyzumab może stanowić alternatywę w przypadku wybranych zmotywowanych pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie;</li> <li>• nie powinno się dokonywać zmiany leczenia u chorych bez progresji, u których nie stwierdzono znacznej toksyczności leczenia.</li> </ul> <p>Chorzy, u których celem leczenia jest kontrola choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekomenduje się dwuskładnikowy schemat cytotoksyczny w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w przypadku chorych RAS WT – w skojarzeniu z <b>przeciwciałem anty-EGFR</b>;</li> <li>• w przypadku chorych z odpowiedzią na leczenie lub co najmniej kontrolą choroby, należy rozważyć aktywną terapię podtrzymującą. Jeśli terapię rozpoczęto dwuskładnikowym schematem cytotoksycznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, preferowaną opcją jest fluoropirymidyna + bewacyzumab;</li> <li>• w przypadku progresji należy rozpocząć terapię II linii.</li> </ul> <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><i>Źródło finansowania: ESMO</i></p>
--	---

BRAF – kinaza seroninowo-treoninowa B-Raf; CAPEOX – oksaliplatyna, kapecytabina; dMMR – ang. deficient mismatch repair, niezgodność deficytu naprawczego; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; ESMO – European Society for Medical Oncology; FOLFIRI – fluorouracyl, folinian wapnia, irynotekan; FOLFOX – oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl; FOLFOXIRI – irynotekan, oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl; MEK – kinaza aktywowana mitogenami; MSI-H – ang. microsatellite instability-high, wysoka niestabilność mikrosatelitarna; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; WT – ang. wild type, brak mutacji

\*W powyższej tabeli nie przytoczono zaleceń odnoszących się do nowotworów lewostronnych, gdyż zgodnie z opisem zawartym w wytycznych jelito ślepe należy do prawostronnej części jelita grubego.

\*\*W wytycznych wskazano, że w przypadku pacjentów z pierwotną lokalizacją nowotworów w prawej części jelita, w tym w jelicie ślepych odpowiedzi na leczenie cetuksymabem lub panitumumabem w I linii jest mało prawdopodobna. Informacja ta odnosiła się jednak do monoterapii panitumumabem/cetuksymabem oraz ich skojarzenia z chemioterapią FOLFOX w I linii leczenia 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

W tabeli poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego odnoszącą się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu na podstawie opinii eksperckiej

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	<i>Triflurydyna z typiracylem; leczenie objawowe</i>
<b>Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b>	<i>Jak wyżej</i>
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	<i>Triflurydyna z typiracylem (leczenie finansowane w ramach programu leczenia raka jelita grubego) – badanie III fazy RECOURSE (...) do którego jednak kwalifikowano chorych niezależnie od stanu BRAF i RAS. Leczenie wpływało w porównaniu do placebo na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (mediana 7,1 vs 5,3 mies. HR 0,68; 95% CI 0,58-0,81). Nie znam danych dotyczących skuteczności tego leku tylko w podgrupie chorych z mutacją BRAF V600E.</i>
<b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu</b>	<i>Nie ma aktualnych polskich rekomendacji. Zalecenie NCCN (wersja 1.2020) wymieniają m.in. trójlekową terapię dabrafenib, trametynib i panitumumab (lub cetuksymab), a także enkorafenib z cetuksymabem ± binimetynib.</i>

Z uwagi na fakt, że pismo doprecyzowujące zlecenie MZ wpłynęło do Agencji po wysłaniu zapytań do ekspertów, po uzyskaniu opinii od prof. Potemskiego poproszono o ustosunkowanie się do informacji doprecyzowujących przedstawionych w rozdziale 3. W odpowiedzi profesor wskazał, że kluczowe znaczenie ma fakt, że zlecenie dotyczy chorych, u których wykorzystano trzy zasadnicze leki: fluoropirymidynę, irynotekan i oksaliplatynę oraz u których występuje mutacja BRAF. Czy leki te zastosowano po kolei czy też razem (schemat FOLFOXIRI) nie ma znaczenia. Fakt wczesnego nawrotu w trakcie bądź po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej XELOX jest równoważny z nieskutecznością tego schematu w leczeniu paliatywnym.

#### Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. aktualnie w ocenianym wskazaniu, tzn. w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita ślepego (C18.0 wg ICD-10) refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach katalogu chemioterapii: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid (w przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresji po pierwszej linii chemioterapii);
- w ramach programów lekowych: aflibercept, bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 oraz zgodnie ze wskazaniami eksperta skojarzenie triflurydyny z typiracylem – program B.4. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20).

Jednak zgodnie z zapisami programu lekowego B.4. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) pacjenci z populacji docelowej nie zostaliby zakwalifikowani do leczenia II linii afliberceptem i bewacyzumabem m.in. ze względu na obecność przeciwwskazań do leczenia antyangiogenego. Warunkiem zakwalifikowania się do leczenia wszystkimi terapiami wymienionymi w podpunkcie „b” jest obecność przerzutów do narządów odległych.

#### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Ze względu na fakt, że wszystkie substancje cytotoksyczne wymieniane przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w ramach chemioterapii w ocenianym wskazaniu są obecnie refundowane, a niniejszy raport dotyczy zasadności finansowania panitumumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, tzn. w populacji chorych, u których wyczerpano już refundowane opcje terapeutyczne, nie można ich uznać za technologie opcjonalne w rozpatrywanym problemie decyzyjnym.

Wytyczne NCCN 2020 pozwalają na dokładne zidentyfikowanie ścieżki terapeutycznej w ocenianym wskazaniu, tzn. w przypadku szybkiego nawrotu po leczeniu uzupełniającym schematem XELOX i zastosowaniu I linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej – z tego względu uznano, że wybór komparatora zostanie oparty o zawarte w nich zalecenia. Zgodnie z ich zapisami wymienione przez eksperta klinicznego skojarzenie enkorafenibu i cetuksymabu ± binimetynib, podobnie jak interwencja oceniana, zalecane jest w ramach kolejnych etapów leczenia.

Zgodnie z powyższym za technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu należy uznać brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej. Ze względu jednak na fakt, że wytyczne NCCN 2020 w ramach ocenianego schematu, tzn. skojarzenia dabrafenibu, trametynibu i panitumumabu wskazują, że w miejsce panitumumabu można zastosować cetuksymab, za komparator dodatkowy przyjęto interwencję składającą się z dabrafenibu, trametynibu i cetuksymabu. 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 inhibitora EGFR, do których należą panitumumab i cetuksymab. Podobnie jak w przypadku panitumumabu, lek Erbitux zawierający substancję czynną cetuksymab nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu.

## 11. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

Corcoran 2018 Corcoran RB, et al., Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer, *Cancer Discov* 2018;8:428-443

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

NCCN 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer, ver. 1.2020

ESMO 2016 Van Cutsem E., et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, *Annals of Oncology* 27: 1386–1422, 2016

PTOK 2015 Potemski P., et al., Nowotwory układu pokarmowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 12.2015

### Pozostałe publikacje

ChPL Erbitux Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Erbitux

ChPL Vectibix Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Vectibix

Hermann 2011 Hermann J., et al., Diagnosis of a cecal tumour with virtual colonoscopy, *Pol J Radiol*, 2011; 76(2): 25-27

Kopetz 2019 Kopetz S. et al., Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer, *N Engl J Med* 2019; 381:1632-1643

OT.4351.7.2014 Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Vectibix, Panitumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), AOTMiT 2014

OT.4331.39.2019 Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Vectibix, Panitumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), AOTMiT 2019

Szczekli k 2018 Szczekli k A., Gajewski P.; Interna Szczekli k 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018



## 12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2020 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Wyniki
#13	Search (((((panitumumabum[Title/Abstract]) OR panitumumab[Title/Abstract]) OR Vectibix[Title/Abstract])) AND (((dabrafenibum[Title/Abstract]) OR dabrafenib[Title/Abstract]) OR Tafinlar[Title/Abstract])) AND (((trametinum[Title/Abstract]) OR trametinib[Title/Abstract]) OR Mekinist[Title/Abstract])	6
#12	Search ((trametinibum[Title/Abstract]) OR trametin b[Title/Abstract]) OR Mekinist[Title/Abstract]	998
#11	Search Mekinist[Title/Abstract]	11
#10	Search trametinib[Title/Abstract]	998
#9	Search trametinibum[Title/Abstract]	0
#8	Search ((dabrafenibum[Title/Abstract]) OR dabrafen b[Title/Abstract]) OR Tafinlar[Title/Abstract]	937
#7	Search Tafinlar[Title/Abstract]	14
#6	Search dabrafenib[Title/Abstract]	936
#5	Search dabrafenibum[Title/Abstract]	0
#4	Search ((panitumumabum[Title/Abstract]) OR panitumumab[Title/Abstract]) OR Vectibix[Title/Abstract]	1505
#3	Search Vectibix[Title/Abstract]	45
#2	Search panitumumab[Title/Abstract]	1498
#1	Search panitumumabum[Title/Abstract]	0

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2020 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Wyniki
1	panitumumabum.ab,kw,ti.	0
2	panitumumab.ab,kw,ti.	3190
3	Vectibix.ab,kw,ti.	79
4	1 or 2 or 3	3201
5	dabrafenibum.ab,kw,ti.	0
6	dabrafenib.ab,kw,ti.	1910
7	Tafinlar.ab,kw,ti.	23
8	5 or 6 or 7	1916
9	trametin bum.ab,kw,ti.	0
10	trametinib.ab,kw,ti.	2257
11	Mekinist.ab,kw,ti.	22
12	9 or 10 or 11	2266
13	4 and 8 and 12	17

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2020 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Wyniki
1	(panitumumabum):ti,ab,kw	0
2	(panitumumab):ti,ab,kw	678
3	(Vectibix):ti,ab,kw	58
4	#1 or #2 or #3	678
5	(dabrafenibum):ti,ab,kw	0

<b>Nr kwerendy</b>	<b>Kwerenda</b>	<b>Wyniki</b>
6	(dabrafen b):ti,ab,kw	207
7	(Tafinlar):ti,ab,kw	8
8	#5 or #6 or #7	207
9	(trametinibum):ti,ab,kw	0
10	(trametinib):ti,ab,kw	248
11	(Mekinist):ti,ab,kw	8
12	#9 or #10 or #11	248
13	#4 and #8 and #12	3