



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leków Erbitux (cetuksymab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego
(ICD-10 C18 – C20)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.17.2020

Data ukończenia: 12.08.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAPOX	chemioterapia: kapecytabina i oksaliplatyna
CD	cena detaliczna
CET	cetuksymab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOLFIRI	chemioterapia: fluorouracyl, folinian wapniowy, iryotekan
FOLFOX	chemioterapia: fluorouracyl, folinian wapniowy, oksaliplatyna
FOLFOXIRI	chemioterapia: fluorouracyl, folinian wapniowy, oksaliplatyna, iryotekan
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LV	leukoworyna
mCRC	przerzutowy rak jelita grubego
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)

OR	iloraz szans (odds ratio)
PAN	panitumumab
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RASwt (RAS WT)	gen RAS typu dzikiego
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEOM	Sociedad Espanola de Oncologia medica
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
XELOX	chemioterapia: kapecytabina, oksaliplatyna

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	68
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	71
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	79
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	80
14.	Źródła.....	81
15.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.04.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1910.2019.10.PB,
PLR.4600.1909.2019.10.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946
 - Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990035922
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Erbitux, 1, fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946 – [redacted]
- Erbitux, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990035922 – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Niemcy

Wnioskodawca
Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 08.04.2020 r., znak PLR.4600.1910.2019.10.PB, PLR.4600.1909.2019.10.PB (data wpływu do AOTMiT 08.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946
- Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990035922

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

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.4, Kraków 2020 r.,
- Analiza kliniczna dla leku Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.2, Kraków 2020 r.,
- Analiza ekonomiczna dla leku Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.4, Kraków 2020 r.,
- Analiza wpływu na budżet płatnika dla Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.4, Kraków 2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946 Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990035922
Kod ATC	L01XC06 - Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, cetuksymab
Substancja czynna	cetuksymab
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”
Dawkowanie	<p>We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc.</p> <p>Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekiem przeciwhistaminowymi kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.</p>
Droga podania	dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p>Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Indukuje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała; ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).</p> <p>Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.</p> <p>Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. rat sarcoma) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.</p> <p>Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.</p>

Źródło: ChPL Erbitux z dnia 06.01.2020 r.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EMA, 29.06.2004</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu w ocenianym wskazaniu (skojarzenie z FOLFOX w I linii terapii): 17.11.2011</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>RAK JELITA GRUBEGO</p> <p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dz kiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie, w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX, w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

	RAK PŁASKONABŁONKOWY GŁOWY I SZYI Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR). Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Źródło: ChPL Erbitux (styczeń 2020 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Erbitux, cetuksymab, leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) (BIP 69/2014)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2014 i 197/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.	POZYTYWNE WARUNKOWE <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, iż leczenie zaawansowanego raka jelita grubego cetuksymabem w połączeniu ze schematem opartym na irynotekanie (FOLFIRI) jest skuteczna w grupie chorych bez stwierdzonej mutacji w obrębie genów KRAS/NRAS. Wykazano, wydłużenie przeżycia całkowitego o 3,5 miesiąca (z 20,0 miesiący do 23,5 miesiąca; $p < 0.0093$) a także przeżycia wolnego od progresji o 1,5 miesiąca (z 8,4 miesiąca do 9,9 miesiąca; $p < 0.0012$) (Van Cutsem, 2011). Odnalezione rekomendacje kliniczne (NCCN 2014, PTOC 2013, ESMO 2012, SIGN 2011), również zalecają stosowanie preparatu cetuksymabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z podwyższoną ekspresją EGFR oraz brakiem mutacji genów KRAS/NRAS. Eksperti kliniczni poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie, również wskazują na zasadność wprowadzenia finansowanie cetuksymabu we wnioskowanym wskazaniu.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 160/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.	POZYTYWNA <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji , przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność cetuksymabu Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również stanowiska polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie preparatu cetuksymabu z rodziny RAS (typ dz ki KRAS oraz NRAS ekson 2, 3, 4). Prezes przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości dotyczącej
Przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA oraz wydanie opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości dotyczących zmian w programie lekowym "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)" (BIP 90/2019)	
Opinia Rady Przejrzystości nr 129/2019 z dnia 13 maja 2019 roku	POZYTYWNA / NEGATYWNA Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zapisów w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”: <ul style="list-style-type: none"> • usunięcie zapisów dotyczących składu chemioterapii wielolekowej FOLFIRI i FOLFOX stosowanej w skojarzeniu z lekami molekularnie celowanymi • dodanie zapisu precyzującego powód przerwania leczenia • dodanie zapisu dotyczącego przerwania chemioterapii (całkowicie lub częściowo) w przypadku uzyskania w ≥ 2 kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie I linii, możliwość wznowienia leczenia po stwierdzeniu progresji choroby (jeśli spełnione są kryteria kwalifikacji)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> wykreślenie z badań wykonywanych podczas kwalifikacji do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem oznaczania poziomu mocznika i dehydrogenazy mleczanowej Ponadto Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wprowadzenie zmian zapisów: <ul style="list-style-type: none"> wykreślenie z grupy badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia cetuksymabem lub panitumumabem oznaczania fosfatazy alkalicznej
Opinia Prezesa AOTMiT nr BP.4320.5.2019 z dnia 13 maja 2019 r.	POZYTYWNA <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychyliając się do opinii Rady uważa za zasadne wprowadzenie większości z proponowanych zmian w dotychczasowym programie B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Wyłączeniu podlegają zmiany dotyczące wykreślenia z grupy badań wykonywanych podczas monitorowania oznaczania fosfatazy alkalicznej w surowicy. Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej jest działaniem niepożądanym towarzyszącym stosowaniu terapii bewacyzumabem, afliberceptem, cetuksymabem oraz panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią, co sprawia, że monitorowanie jej aktywności wydaje się użyteczne.
Wprowadzenie zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)" oraz przygotowanie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania i wpływu na budżet dla leków zawierających substancje czynne: cetuksymab i panitumumab (BIP 166/2015)	
Opinia Rady Przejrzystości nr 71/2016 z dnia 7 marca 2016 roku	POZYTYWNA Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, polegającej na zastąpieniu w kolumnie „Świadczeniobiorcy”, w części nr 2: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnych cetuksymab oraz panitumumab”, w punkcie „2.1 Kryteria Kwalifikacji”, podpunktu nr 11 w brzmieniu: „potwierdzenie prawidłowego stanu genu KRAS (wykluczenie mutacji w kodonach 12 oraz 13 eksonu 1) oraz obecności białka EGFR w co najmniej 1% komórek nowotworowych”, następującym zapisem „potwierdzenie prawidłowego stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów)”. <u>Uzasadnienie:</u> W Charakterystykach Produktów Leczniczych leków Vectibix (substancja czynna panitumumab) oraz Erbitux (substancja czynna cetuksymab) w 2013 r. zostały zatwierdzone zmiany warunkujące rozpoczęcie leczenia brakiem mutacji genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS). Zmiany te były wynikiem badań, w których wykazano krótszy całkowity czas przeżycia oraz krótszy czas przeżycia bez progresji choroby pacjentów z mutacjami genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS), którzy otrzymywali cetuksymab/panitumumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii (FOLFIRI/FOLFOX) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samą chemioterapię FOLFIRI/FOLFOX. Również towarzystwa naukowe zalecają obecnie kwalifikowanie chorych z prawidłowym stanem genów KRAS i NRAS. Status mutacji genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą wiarygodnej metody badania. Wprowadzone zmiany programu lekowego zmniejszą liczbę pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem, co obniży wydatki płatnika publicznego.
Przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków: Erbitux, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji, w programie lekowym "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)", jako dodatkowy schemat dawkowania: brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m2 powierzchni ciała (BIP 173/2017)	
Opinia Rady Przejrzystości nr 399/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku	POZYTYWNA <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> We wnioskowanym schemacie lek jest stosowany w praktyce klinicznej. Schemat dawkowania wymieniony jest w rekomendacjach NCCN oraz akceptowany przez NICE. Zmiana nie powinna wpłynąć w sposób istotny na wydatki płatnika publicznego.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Erbitux, 1, fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946 – ██████████ Erbitux, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990035922 – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy

Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1057. Cetuximab”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Cetuksymab jest wnioskowany do stosowania w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Obecnie produkty lecznicze Erbitux są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z FOLFIRI oraz w trzeciej linii leczenia) oraz w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. W ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w pierwszej linii leczenia refundowane są również panitumumab i bewacyzumab. Populacje włączane do I linii leczenia w ramach programu lekowego nieznacznie różnią się w zależności od substancji czynnej. Wszystkie terapie przeznaczone są dla chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania), u których nie wykrywa się przerzutów do mózgu. W każdym przypadku wymagany jest brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby przerzutowej, a w przypadku bewacyzumabu wymagane jest dodatkowo, aby chorzy byli poddani uprzednio chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną. Najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej dla cetuksymabu jest populacja dla panitumumabu – w przypadku obu substancji czynnych

wymagane jest potwierdzenie braku mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz mutacji BRAF V600E.

W przypadku raka jelita grubego oceniany lek stosowany jest w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia) z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych). Tym samym przedmiotowy wniosek poszerza panel schematów terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w I linii o kombinację z FOLFOX. Zapisy programy lekowej zostały uwspólnione dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem cetuksymabu – niezależnie od wybranego skojarzenia (FOLFOX czy FOLFIRI). Kryteria kwalifikacji, kryteria wykluczenia oraz zapisy dot. czasu leczenia w programie lekowym (PL) proponowanym dla cetuksymabu są generalnie zgodne z dotychczas funkcjonującymi, wobec czego populacja kwalifikowana do programu nie ulegnie rozszerzeniu.

Treść wskazania, jak również zapisy programu lekowego, są zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18-C20:

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

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

Źródło: AWA Vectibix 2019

Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia). Ryzyko zachorowania raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wynosiła w 2010 roku 15 800, z czego u mężczyzn prawie 8 700 i ponad 7 100 u kobiet. Od 1980 roku nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny u kobiet. Raka okrężnicy (C18) rozpoznano w Polsce w 2010 roku u 9 120 osób (mężczyźni — 4 819; kobiety — 4 301) i odnotowano 7 061 zgonów z tego powodu (mężczyźni — 3 768; kobiety — 3 293). Rak okrężnicy oraz esicy (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5 384 mężczyzn i 4 688 kobiet), odnotowano 7 379 zgonów (mężczyźni — 3 944, kobiety — 3 435) [KRN].

Źródło: AWA Vectibix OT.4331.39.2019

Etiologia i patogenez

Około 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków (stanów przedrakowych) mających makroskopowo postać polipa, które ulegają w ciągu 7-12 lat przemianie nowotworowej (rozrostowi komórek nabłonkowych ze zmianami dysplastycznymi). Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko rozwoju raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (adenoma villosum) i szacuje się na 29-70% przypadków, w gruczolakach cewkowych (adenoma tubulare) rak rozwija się w 5-10% przypadków. Ważne znaczenie obok budowy histologicznej ma również wielkość zmiany. Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane [Kobus 2012].

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

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

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

Źródło: AWA Vectibix 2019

Klasyfikacja

Makroskopowo raki mogą przyjmować różne postacie. Klasyfikacja nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 r. wyróżnia następujące typy wzrostu: egzofityczny/grzybiasty z dominującym wzrostem do światła jelita, endofityczny/wrzodziejący z dominującym wzrostem wewnątrz ściany jelita, pierścieniowy z okrężnym zajęciem ściany jelita/zwiążący światło oraz typ rozległe naciekający. W praktyce spotyka się postacie mieszane, gdy na wymienione wzory nakłada się owrzodzenie. Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nowotworów o egzofitycznym typie wzrostu proksymalnie od zagięcia śledzionowego okrężnicy, natomiast dystalnie - typu endofitycznego lub okrężnego. Oprócz raka w jelicie grubym bardzo rzadko mogą występować inne nowotwory złośliwe lub potencjalnie złośliwe, takie jak guzy neuroendokrynne, GIST (najczęściej w esicy, 1% wszystkich guzów typu GIST), mięsaki, chłoniaki (najczęściej B-komórkowe, głównie umiejscowione w kątnicy) [KRN].

Źródło: AWA Vectibix 2019

Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niezależnie od tych czynników, najczęściej występuje utajone krwawienie jelitowe i ból brzucha. Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należy jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień - biegunka z dużą ilością śluzu lub zaparcia. W raku odbytnicy można wyczuć guz podczas badania per rectum. Krwotoki lub perforacje zdarzają się rzadko. W 6% przypadków rak jelita grubego zaczyna się objawami niedrożności [Szczeklik 2012]. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwiistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

Źródło: AWA Vectibix 2019

Diagnostyka

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

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

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

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

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

Źródło: AWA Vectibix 2019

Leczenie nowotworów złośliwych jelita grubego

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

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

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

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

Źródło: AWA Vectibix 2019

Rokowanie

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

Źródło: Raport AOTMIT 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane ekspertów

Tabela 8. Oszacowania własne ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dorośli, pacjenci rakiem jelita grubego w stadium IV zaawansowania bez mutacji w genach KRAS i NRAS, BRAF V600E, u których radykalne leczenie operacyjne nie jest możliwe i którzy nie byli leczeni systemowo z powodu choroby przerzutowej, kwalifikujący się do I linii terapii w ramach programu lekowego	3000	17000 (liczba zachorowań na raka okrężnicy i odbytnicy łącznie bez względu na stan genów RAS i BRAF)	1500

W opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) 1500 pacjentów mogłoby stosować ocenianą technologię.

Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C 18-C 20 wraz z wszystkimi podkodami, Nowotwór złośliwy jelita grubego (C18), Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), Nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), leczonych w ramach programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C 20)".

Tabela 9. Dane z bazy NFZ za okres 2015-2020 dot. liczby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C18-C20 leczonych w ramach PL „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C 20)”

Populacja	rok					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C18-C20 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18-C 20)”	1912	2153	2751	3691	4122	brak danych

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne: Medline (PubMed), Embase (Ovid), Trip DataBase;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN;
 - National Health and Medical Research Council, NHMRC;
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, PTOK;
 - European Society for Medical Oncology, ESMO;
 - National Comprehensive Cancer Network, NCCN;
 - American Society of Clinical Oncology, ASCO;
 - National Cancer Institute, NCI;
 - Alberta Health Services, AHS;
 - Prescrire International.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 29.07.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Leczenie pierwszej linii</p> <p>Leczenie pierwszej linii prowadzi się do czasu wystąpienia progresji lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (I, A). Strategie deeskalacji leczenia systemowego są opcją, której wartość nie została potwierdzona w dobrze zaprojektowanych badaniach z randomizacją (II, D). W szczególności nie udowodniono, aby z góry zaplanowane przerwanie całości chemioterapii z oksaliplatyną i ponowne jej zastosowanie po stwierdzeniu progresji było postępowaniem nie gorszym w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji lub czasu trwania kontroli choroby niż leczenie ciągle (II, D). Jednak wystąpienie specyficznej dla oksaliplatyny toksyczności (np. polineuropatii) bardzo często wymusza odstawienie tego leku i kontynuację terapii samą fluoropirymidyną (IV, A). Wykazano natomiast, że 2-miesięczna terapia schematem FOLFIRI, po której każdorazowo następuje przerwa także trwająca 2 miesiące, jest nie gorsza w odniesieniu do czasu przeżycia ogólnego (wykluczono zwiększenie względnego hazardu zgonu o 36% lub więcej) niż leczenie ciągle (II, C). Dane dotyczące badań z lekami biologicznymi wskazują też, że z góry zaplanowane przerwanie chemioterapii i kontynuacja leczenia wyłącznie lekiem biologicznym może mieć niekorzystny wpływ na czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z leczeniem ciągłym lub odstawieniem tylko jednego leku cytotoksycznego (II, D).</p> <p>Dla niektórych skojarzeń leków anti-EGFR z chemioterapią bezpośrednio wykazano w badaniach III fazy wpływ na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnica w medianach zwykle ki ka miesięcy), np. cetuksymab skojarzony z chemioterapią FOLFIRI albo FOLFOX i panitumumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX.</p> <p>Leczenie indukcyjne u chorych z potencjalnie operacyjnymi przerzutami do wątroby</p> <p>Leczenie systemowe stwarza możliwość — w przypadku uzyskania dobrej bezpośredniej odpowiedzi — przeprowadzenia metastazektomii. Nie określono optymalnego schematu chemioterapii, jednak ze względu na dążenie do uzyskania bezpośredniej odpowiedzi stosowane są programy co najmniej dwulekowe. Ponieważ w badaniach III fazy wykazano, że dodanie leku anti-EGFR do chemioterapii zwiększa odsetek odpowiedzi, takie leczenie stanowi dobrą opcję także u chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby (II, B).</p> <p>Leczenie okołoperacyjne chorych z operacyjnymi przerzutami do wątroby</p> <p>Przeprowadzone badania z randomizacją nie dostarczyły jednoznacznych dowodów, że leczenie okołoperacyjne wpływa na poprawę rokowania u chorych z operacyjnymi przerzutami do wątroby. Zaobserwowano graniczny wpływ chemioterapii FOLFOX na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, ale bez wpływu na czas przeżycia ogólnego (II, C) [37]. Dołączenie leku anti-EGFR do chemioterapii FOLFOX miało natomiast niekorzystny wpływ na czas przeżycia wolny od progresji (II, E).</p> <p><i>Poziomy dowodów</i></p> <p><i>I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanaliz dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności. II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności. III. Prospektywne badania kohortowe. IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków. V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i> <i>Stopnie rekomendacji</i> <i>A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane. B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane. C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane. D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane. E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p>ESMO 2016* (Europa)</p>	<p>I linia leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego</p> <p>Typowa terapia choroby przerzutowej opiera się na chemioterapii skojarzonej fluoropirymidyny z oksaliplatyną lub irynotekaniem (FOLFOX lub FORFIRI). Wykazano, że preparaty anti-VEGF (bewacyzumab) oraz anti-EGFR (cetuksymab i panitumumab) poprawiają wyniki kliniczne u pacjentów z mCRC w kombinacji z wyżej wymienioną chemioterapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia [I,B].</p> <p>Terapia ze zastosowaniem preparatów anti-VEGF (bewacyzumab)</p> <p>Bewacyzumab w badaniach klinicznych wykazuje poprawę parametrów PFS i/lub OS w skojarzeniu z chemioterapią fluorouracylu/leukoworyna/irynotekanem i w skojarzeniu z fluorouracylu/leukoworyna lub kapecytabiną w leczeniu pierwszego rzutu [I, B]. W badaniu III fazy wykazano także, że bewacyzumab w połączeniu z fluoropirymidyną i oksaliplatyną wydłuża PFS, jednak bez wpływu na RR lub OS przy zastosowaniu w I linii leczenia mCRC.</p> <p>Terapia ze zastosowaniem preparatów anti-EGFR (panitumumab, cetuksymab)</p> <p>Leczenie za pomocą cetuksymabu i panitumumabu ograniczone jest do pacjentów z mCRC bez mutacji w genie RAS (typ dziki). Występująca mutacja stanowi negatywny czynnik predykcyjny: leczenie nie jest wtedy skuteczne. Określenie mutacji RAS jest wstępnym warunkiem do zastosowania terapii anti-EGFR zgodnie z zaleceniami EMA.</p> <p>Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFIRI poprawia wyniki parametru RR oraz medianę OS i/lub PFS u pacjentów z mCRC z nowotworami RAS (typ dziki). Stosowanie zarówno cetuksymabu jak i panitumumabu zwiększa właściwości cytotoksyczne chemioterapii FOLFOX u pacjentów z mCRC (RAS -typ dziki). Dla porównania preparaty anti-EGFR dodane do schematów chemioterapii opartych na oksaliplatynie bez fluoropirymidyn nie przyniosło żadnych korzyści.</p> <p>Do tej pory nie ma jednoznacznego dowodu na wyższość jednego biologicznego preparatu nad innymi (bewacyzumab w porównaniu z terapią przeciwciał z EGFR) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC typu dzikiego RAS.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego z zastosowaniem preparatów ukierunkowanych molekularnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biologiczne (ukierunkowane molekularnie) preparaty są wskazane w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów chyba, że są przeciwwskazane [I,A]; • Bewacyzumab należy stosować w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapią skojarzoną FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI; ○ chemioterapią FOLFOXIRI u wybranych pacjentów, u których celem jest redukcja objętości guza i potencjalnie u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF [I,B]; ○ fluoropirymidyną w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia agresywnego [I,B], • Cetuksymab i panitumumab należy stosować w połączeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFOX/FOLFIRI [I,A]; <p>Leki na bazie kapecytabiny i fluorouracylu nie powinny być skojarzone z preparatami anti-EGFR [I,A].</p> <p><i>Siła dowodów:</i> <i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i> <i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i> <i>III – prospektywne badania kohortowe;</i> <i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne ;</i> <i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i> <i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i> <i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i> <i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i> <i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i> <i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p> <p>* dostępne są także rekomendacje ESMO 2020 dotyczące priorytetyzacji pacjentów z rakiem jelita grubego w dobie pandemii Covid-19. https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era</p>
<p>NCCN 4.2020; NCCN 6.2020 (USA)</p>	<p>Rak okrężnicy i rak odbytnicy - I linia leczenia systemowego</p> <p>U osób z nieoperacyjnymi, synchronicznymi przerzutami do wątroby i/lub płuca lub osób w stadium nieoperacyjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub CAPEOX lub FOLFOXIRI (kategoria rekomendacji 2A);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • panitumumab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub FOLFOXIRI (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji KRAS/NRAS/BRAF) (kategoria rekomendacji 2A); • cetuksymab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub FOLFOXIRI (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji KRAS/NRAS/BRAF i guzami lewostronnymi) (kategoria rekomendacji 2A; 2B dla skojarzenia cetuksymab + FOLFOXIRI); <p>U osób z synchronicznymi przerzutami brzuszными/otrzewnowymi, niepowodującymi obstrukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w podgrupie chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab ± FOLFOX (kategoria rekomendacji 2A); ○ bewacyzumab ± CAPEOX (kategoria rekomendacji 2A); ○ cetuksymab lub panitumumab + FOLFOX (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji KRAS/NRAS/BRAF i guzami lewostronnymi) (kategoria rekomendacji 2A); ○ bewacyzumab ± FOLFIRI (kategoria rekomendacji 2A); ○ cetuksymab lub panitumumab + FOLFIRI (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji KRAS/NRAS/BRAF i guzami lewostronnymi) (kategoria rekomendacji 2A); ○ bewacyzumab ± FOLFOXIRI (kategoria rekomendacji 2A) ○ pembrolizumab (ty ko pacjenci dmmR/MSI-H); • w podgrupie chorych niekwalifikujących się do leczenia intensywnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab ± 5FU + leukoworyna + (kategoria rekomendacji 2A); ○ bewacyzumab ± kapecytabina (kategoria rekomendacji 2A); ○ cetuksymab lub panitumumab (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji KRAS/NRAS/BRAF i guzem lewostronnym) (kategoria rekomendacji 2B); ○ niwolumab lub pembrolizumab (wyłącznie u chorych dMMR/MSI-H) (kategoria rekomendacji 2A); ○ niwolumab + ipilimumab (wyłącznie u chorych dMMR/MSI-H) (kategoria rekomendacji 2B) ○ pertuzumab lub lapatynib + trastuzumab (HER2-dodatni, RAS oraz BRAF WT) <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p style="text-align: center;">ASCO 2020 (USA)</p>	<p>Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego w późnym stadium</p> <p>W zależności od dostępności rodzaju opieki, narastająco (od min do max):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAS nieznany: opieka paliatywna, fluoropirydyna z pojedynczym lekiem, chemioterapia dwulekowa [siła rekomendacji - silna], chemioterapia dwulekowa ± anti-VEGF (bewacyzumab) [siła rekomendacji - umiarkowana] • RAS WT i prawostronny guz pierwotny: podwójna chemioterapia [silna], podwójna chemioterapia ± anti-VEGF (bewacyzumab) [umiarkowana] • RAS WT i lewostronny guz pierwotny: podwójna chemioterapia [silna], podwójna chemioterapia ± anti-EGFR lub podwójna chemioterapia ± anti-VEGF (bewacyzumab) [umiarkowana] • RAS WT ± BRAF MUT, pacjenci z dobrym PS i bez poważnych chorób współistniejących i / lub gdy celem jest zmniejszenie guza: chemioterapia tripletowa [silna], chemioterapia tripletowa ± anti-VEGF (bewacyzumab) [umiarkowana] • RAS WT i istniejąca neuropatia, osoby w podeszłym wieku, choroby współistniejące lub niekwalifikujące się do agresywnej chemioterapii: jednoskładnikowa fluoropirydyna [silna], pojedynczy środek fluoropirydyna ± anti-VEGF (bewacyzumab) [umiarkowana] • RAS WT i istniejąca neuropatia, osoby w podeszłym wieku, choroby współistniejące lub niekwalifikujące się do chemioterapii: monoterapia anti-EGFR [umiarkowana] • RAS WT i bardzo zły stan sprawności (PS 3-4) lub choroby współistniejące: tylko opieka wspomagająca [silna] • Dowolny status RAS i dMMR lub MSI-H oraz pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii: inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego [umiarkowana] • RAS MUT: podwójna chemioterapia [silna], podwójna chemioterapia ± anti-VEGF (bewacyzumab) [umiarkowana] • RAS MUT i pacjenci z dobrym PS i bez poważnych chorób współistniejących lub gdy celem jest zmniejszenie guza: można oferować chemioterapię potrójną [silna], można oferować chemioterapię potrójną ± anti-VEGF (bewacyzumab) [umiarkowana] • RAS MUT i istniejąca neuropatia, osoby w podeszłym wieku, choroby współistniejące lub niekwalifikujące się do agresywnej chemioterapii: jednoskładnikowa fluoropirydyna [silna], jednoskładnikowa fluoropirydyna ± anti-VEGF (bewacyzumab) [umiarkowana] • Pacjenci leczeni podwójną lub potrójną chemioterapią opartą na oksaliplatynie ± terapia anti-VEGF: Odstawić oksaliplatynę po okresie indukcji, jeśli choroba lub odpowiedź są stabilne; podtrzymująca terapia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>jednoczynnikowa fluoropirymidyną ± anty-VEGF; w przypadku progresji należy ponownie wprowadzić terapię pierwszego rzutu lub terapię drugiego rzutu [umiarkowana]</p> <ul style="list-style-type: none"> Przerzuty metachroniczne, wcześniejsza chemioterapia oparta na oksaliplatinie we wczesnym stadium choroby (resekcyjna) ≤ 12 (czyli w ciągu) miesięcy od rozpoznania mCRC: Chemioterapia oparta na doublecie irynotekanie [silna]
<p>NCI 2020 (USA)</p>	<p>Leczenie raka okrężnicy w stadium IV i nawrotowego raka okrężnicy</p> <p><u>Operacja</u> Leczenie pacjentów z nawracającym lub zaawansowanym rakiem okrężnicy zależy od umiejscowienia choroby. W przypadku pacjentów z miejscowo wznową i / lub tylko w wątrobie i / lub tylko w płucach resekcja chirurgiczna, jeśli jest wykonalna, jest jedynym potencjalnie leczącym leczeniem.</p> <p><u>Chemioterapia i terapia celowana</u> Poniżej znajdują się aktywne leki zatwierdzone przez FDA, które są stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego: 5-FU, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatiną, bewacyzumab, FOLFOXIRI (irynotekan, oksaliplatiną, LV i 5-FU), cetuksymab, afl bercept, ramucyrumab, panitumumab, przeciwciało przeciwko receptorowi śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (EGFR) czynnik (VEGF) z chemioterapią pierwszego rzutu, regorafen b, TAS-102, pembrolizumab.</p> <p>Bewacyzumab – może być dodany do FOLFIRI lub FOLFOX u pacjentów poddawanych leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami.</p> <p>Cetuksymab - Dodanie cetuksymabu do chemioterapii wieloagentowej poprawia przeżywalność u pacjentów z rakiem okrężnicy bez mutacji KRAS (tj. KRAS typu dzikiego). Co ważne, pacjenci ze zmutowanymi guzami KRAS mogą odczuwać gorsze wyniki, gdy cetuksymab zostanie dodany do schematów chemioterapii wieloagentowej zawierającej bewacyzumab.</p> <p>Panitumumab - FDA zatwierdziła panitumumab do stosowania u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>AHS 2020 (Kanada)</p>	<p>Leczenie przerzutowego raka jelita grubego</p> <p>Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w stadium IV choroby powinno być poprzedzone testami na aktywację mutacji RAS (KRAS i NRAS) w tkance nowotworowej. Występowanie mutacji RAS wyklucza leczenie preparatami anty-EGFR (panitumumab i cetuksymab) ze względu na przewidywany brak odpowiedzi na leczenie u tych pacjentów. Czynnikiem prognostycznym jest także umiejscowienie guza, które dodatkowo wpływa na dobór terapii: stosowanie leków anty-EGFR w pierwszej linii u pacjentów z genem RAS typu dzikiego jest skuteczne u pacjentów z pierwotnym guzem w okrężnicy dystalnej, natomiast nie przynosi efektów, jeżeli pierwotny guz jest w okrężnicy proksymalnej.</p> <p>AHS zaleca stosowanie preparatów anty-EGFR w I linii leczenia pacjentów z mCRC (RAS: KRAS i NRAS typ dziki).</p> <p>Pierwsza linia leczenia anty-EGFR obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cetuksymab + FOLFIRI; Panitumumab + FOLFOX; Panitumumab + FOLFIRI (na podstawie ekstrapolacji danych dla drugiej linii leczenia) <p>Nie należy podawać inhibitorów EGFR z bewacyzumabem, ponieważ badania kliniczne nad tą kombinacją wykazały gorsze efekty terapeutyczne.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p>Zarządzanie przerzutowym rakiem jelita grubego</p> <p>Cetuksymab jest zalecany, w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja w przypadku wcześniej nieleczzonego raka jelita grubego z przerzutami typu dzikiego z ekspresją EGFR u dorosłych w połączeniu z FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p>W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu panitumumab jest zalecany jako opcja w przypadku wcześniej nieleczzonego raka jelita grubego typu dzikiego z przerzutami u dorosłych w skojarzeniu z: FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z oksaliplatiną i fluorouracylem z kwasem folinowym lub kapecytabiną nie jest zalecany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z 5-FU plus kwas folinowy, z irynotekaniem lub bez, nie jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń</i></p>
<p>SIGN 2016 (aktualizacja dokumentu z 2011) (Szkocja)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące pierwszej linii chemioterapii w nieoperacyjnym, przerzutowym raku jelita grubego:</p> <p>Możliwe do zastosowania są leki w skojarzeniu (fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatiną, bewacyzumab, cetuksymab) lub w monoterapii (fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, irynotekan, tegafur-uracyl, cetuksymab, panitumumab). Chemioterapia skojarzona fluorouracyl/leukoworyna/oksaliplatiną (FOLFOX) i fluorouracyl/leukoworyna/irynotekan (FOLFIRI) charakteryzują się lepszą odpowiedzią na leczenie i wydłużeniem okresu bez progresji choroby w porównaniu do monoterapii fluorouracylem, przy zachowaniu dobrego stanu pacjenta i funkcji narządów (A).</p> <p><i>Siła dowodów:</i> A – przynajmniej jedna metaanaliza wysokiej jakości, przegląd systematyczny albo badanie RCT o bardzo niskim ryzyku błędów dotyczące bezpośrednio przedmiotowej populacji; ogólnie spójne dowody oparte o poprawną</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>metaanalizę, przegląd systematyczny lub badanie RCT o niskim ryzyku błędu dotyczące bezpośrednio przedmiotowej populacji;</i></p> <p><i>B – dowody oparte na wysokiej jakości przeglądzie systematycznym badań kohortowych; dowody oparte na ekstrapolacji danych z przynajmniej jednej metaanalizy wysokiej jakości, przeglądu systematycznego albo badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu dotyczącego bezpośrednio przedmiotowej populacji; dowody oparte na ekstrapolacji danych z poprawnej metaanalizy, przeglądu systematycznego lub badania RCT o niskim ryzyku błędu dotyczącego bezpośrednio przedmiotowej populacji;</i></p> <p><i>C – ogólnie spójne dowody oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach kohortowych z niskim ryzykiem błędu, dotyczące bezpośrednio przedmiotowej populacji; dowody oparte na ekstrapolacji danych z wysokiej jakości przeglądu systematycznego badań kohortowych;</i></p> <p><i>D – opisy przypadków, opinie ekspertów, dane ekstrapolowane z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych z niskim ryzykiem błędu.</i></p>
<p>SEOM 2019 (Hiszpania)</p>	<p>Rekomendacje dla I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC)</p> <p>Podczas wyboru opcji terapeutycznej należy brać pod uwagę status mutacji KRAS, NRAS i BRAF oraz umiejscowienie guza (prawo- lub lewostronne). Pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego przerzutowego raka jelita grubego powinna opierać się na chemioterapii skojarzonej z przeciwciałem anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab) lub bewacyzumabem.</p> <p>Chemioterapia obejmuje pary: fluorouracyl lub kapecytabina z oksaliplatyną lub irynotekaniem. Skojarzenia kapecytabiny z irynotekaniem i przeciwciał anty-EGFR z kapecytabiną nie są zalecane.</p> <p>Chemioterapia obejmująca fluorouracyl, oksaliplatynę i irynotekan (FOLFOXIRI) udowodniła skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach III fazy, zarówno z bewacyzumabem i bez niego (I,A).</p> <p>Badania dowodzą, że chemioterapia skojarzona z anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab) jest skuteczniejsza w pierwszej linii leczenia u pacjentów z lewostronnym umiejscowieniem guza, natomiast skojarzenie bewacyzumab + chemioterapia przynosi większe korzyści chorym z prawostronnym usytuowaniem guza (I,A).</p> <p>W przypadku mutacji RAS lub BRAF, niezależnie od umiejscowienia guza, rekomendowana jest chemioterapia połączona z bewacyzumabem (I,A). U pacjentów z mutacją BRAF i prawostronnym umiejscowieniem guza, największe korzyści może przynieść FOLFOXIRI z bewacyzumabem.</p> <p><i>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>Cancer Council Australia 2018</p>	<p>Terapie systemowe w nieoperacyjnej chorobie przerzutowej (mCRC)</p> <p><u>Patologia molekularna i biomarkery - implikacje dla terapii systemowej</u></p> <p>Cetuksymab i panitumumab należy brać pod uwagę wyłącznie w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami typu dzikiego z genem RAS.</p> <p><u>Opcje chemioterapii systemowej do leczenia pierwszego rzutu</u></p> <p>W przypadku pacjentów, którzy są w stanie to tolerować, preferowana jest chemioterapia skojarzona z dubletem (FOLFOX, XELOX [CAPOX] lub FOLFIRI) zamiast pojedynczej terapii sekwencyjnej w początkowym leczeniu raka jelita grubego z przerzutami.</p> <p>Monoterapia nie jest właściwa i chemioterapia skojarzona z dubletem (FOLFOX, XELOX [CAPOX] lub FOLFIRI) powinna być stosowana, gdy celem leczenia jest znacząca cytoredukcja. W przypadku guzów RAS typu dzikiego można rozważyć zastosowanie przeciwciała anty-EGFR w połączeniu z chemioterapią skojarzoną.</p> <p>U pacjentów ze złym stanem sprawności lub istotnymi chorobami współistniejącymi zamiast podwójnej chemioterapii może być preferowane paliatywne leczenie fluoropirymidyną w monoterapii (z bewacyzumabem lub bez). Samą terapię fluoropirymidyną (lub w skojarzeniu z bewacyzumabem) można rozważyć u pacjentów z nieoperacyjną chorobą o małej objętości.</p> <p><u>Rola czynników biologicznych w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami</u></p> <p>Leki biologiczne ukierunkowane na EGFR lub VEGF w połączeniu z chemioterapią są zalecane w leczeniu pierwszego rzutu większości pacjentów, chyba że istnieją przeciwwskazania.</p> <p>Przeciwciała EGFR powinny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • być stosowane u pacjentów z nowotworami typu dzikiego z RAS, • być stosowane w połączeniu z FOLFIRI lub FOLFOX, • nie być łączone ze schematem zawierającym kapecytabinę i bolusem zawierającym 5FU.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Przeciwciała EGFR mogą być mniej skuteczne u pacjentów z mutacjami BRAF.</p> <p>Przeciwciało VEGF (bewacyzumab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy stosować w połączeniu z dubletami cytotoksycznymi, w tym FOLFOX, XELOX i FOLFIRI, • może być stosowany w połączeniu z trypletowym schematem cytotoksycznym FOLFOXIRI u wybranych pacjentów z dopasowaniem, u których celem jest zmniejszenie guza, oraz potencjalnie u chorych z mutacją BRAF, • można stosować w skojarzeniu z fluoropirymidyną w monoterapii u mniej sprawnych pacjentów, którzy prawdopodobnie nie kwalifikują się do podwójnego schematu cytotoksycznego. <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		
Istotne kliniczne punkty końcowe w ocenianym wskazaniu oraz minimalna różnica odczuwalna przez chorego (różnica istotna klinicznie)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Czas przeżycia wolnego od choroby - Wydłużenie o 4 miesiące 2. Czas przeżycia całkowitego - Wydłużenie o 10 miesięcy 		
Technologia najskuteczniejsza / najtańsza	chemioterapia według schematu FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem		
Technologie opcjonalne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
	chemioterapia według schematu FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem	aktualnie 400	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 300
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Lepsza organizacja wykonania badań genetycznych czynników predykcyjnych + koncentracja leczenia w ośrodkach referencyjnych.</i>		
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Niedostateczny stopień wykonania badań w genach RAS i BRAF.</i>		
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie ma.</i>		
Potencjalne możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie ma.</i>		
Istnienie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje)	<ol style="list-style-type: none"> 1) <i>Nie</i> 2) <i>Chorzy z przeciwwskazaniem do stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR (np.: zwłóknienie płuc)</i> 		

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Opinia własna eksperta dot. finansowania ocenianej technologii wraz z podaniem przyczyn	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 12), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach I linii leczenia:
 - cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI,
 - bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI,
 - panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX-4;
- w ramach II linii leczenia:
 - bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOL-FOX-4,
 - aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI;
- w ramach III linii leczenia:
 - cetuksymab w monoterapii,
 - panitumumab w monoterapii;
- w ramach III i IV linii leczenia: terapia skojarzona triflurydyną oraz typiracylem.

Jak wskazano w rozdziale 3.1.2.3. niniejszej AWA, zastosowanie danego leku w I linii terapii mCRC zależy przede wszystkim od występowania określonej mutacji.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii widnieją następujące substancje czynne wskazane w leczeniu złośliwego nowotworu jelita grubego (ICD-10 C18–C20): kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktretotyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparator podstawowy	Wnioskodawca powołuje się na Obwieszczenie MZ wskazujące aktualnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, zgodnie z którym w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego zastosowane mogą być: cetuksymab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFIRI, panitumumab + FOLFOX-4. Jednocześnie wykluczony został bewacyzumab z uwagi na inną populację dedykowaną takiej terapii. Wnioskodawca powołuje się również na wytyczne kliniczne zalecające w ocenianym wskazaniu:	Dobór komparatorów jest prawidłowy. Wskazane technologie medyczne są aktualnie refundowane w Polsce oraz zalecają je wytyczne kliniczne. Zastosowane podejście jest spójne z założeniami analiz HTA dla panitumumabu (produkt leczniczy Vectibix).
PAN + FOLFOX		
Komparator dodatkowy		
CET + FOLFIRI*		

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparator wykluczony	<ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab + FOLFOX (Potemski 2015, NCCN 2.2020, NICE 2019, ESMO 2016) lub • panitumumab + FOLFIRI (NCCN 2.2020, NICE 2019, AHS 2018, ESMO 2016) lub 	
Bewacyzumab	<ul style="list-style-type: none"> • panitumumab + FOLFOX (NCCN 2.2020, NICE 2019, AHS 2018, ESMO 2016, Potemski 2015). 	

* komparator dodatkowy całkowicie pominięty w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca wykluczył bewacyzumab jako komparator dla ocenianej technologii na podstawie kryteriów rejestracyjnych oraz kryteriów kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Stosowanie tej substancji w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii jest ograniczone do populacji chorych, u których potwierdzono obecność aktywującej mutacji genu *KRAS* lub *NRAS*, podczas gdy populację docelową dla wnioskowanej technologii (cetuksymab + FOLFOX) stanowią będą pacjenci, u których obecność tych mutacji będzie wykluczona. W ocenie analityków Agencji zastosowane podejście jest prawidłowe.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> rak jelita grubego IV stopień zaawansowania, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz w genie BRAF V600E możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; wiek powyżej 18. roku życia 	<ul style="list-style-type: none"> inny stopień zaawansowania nowotworu wcześniejsze leczenie systemowe z powodu choroby przerzutowej dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, pod warunkiem wyróżnienia wyników skuteczności klinicznej co najmniej w populacji KRASwt lub NRASwt 	Brak uwag. Kryteria są zgodne z proponowanym programem lekowym.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (dodatkowo, tylko badania RCT versus schemat FOLFOX – wspólny komparator – celem porównania pośredniego) 	<ul style="list-style-type: none"> cetuksymab / panitumumab w monoterapii cetuksymab / panitumumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg innych schematów 	Brak uwag. Dobór interwencji przeprowadzono również pod kątem porównania pośredniego.
Komparatory	<p>Dla cetuksymabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, w schemacie analogicznym do stosowanego w ramach ocenianej interwencji FOLFOX +/- placebo (komparator dodatkowy celem przeprowadzenia porównania pośredniego) cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI – analiza uzupełniająca – porównanie eksploracyjne na podstawie badań RCT, celem oceny różnic pomiędzy 	<ul style="list-style-type: none"> inna terapia 	Brak uwag. Dobór komparatorów jest prawidłowy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>schematami FOLFOX, a FOLFIRI w skojarzeniu z CET)</p> <p>Dla panitumumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX +/- placebo (komparator dodatkowy celem przeprowadzenia porównania pośredniego) 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), jakość życia, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo 	<p>ocena wyłącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie 	Brak uwag. Dobór punktów końcowych jest poprawny.
Typ badań	<p>CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p> <ul style="list-style-type: none"> badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną <p>CET+FOLFOX vs FOLFOX ; PAN+FOLFOX vs FOLFOX; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI</p> <ul style="list-style-type: none"> badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną <p>Badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p>	<p>CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p> <ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej badania jednoramienne, nie umożliwiające porównania ocenianych schematów leczenia <p>CET+FOLFOX vs FOLFOX ; PAN+FOLFOX vs FOLFOX; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI</p> <ul style="list-style-type: none"> badania bez randomizacji badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej <p>Opracowania wtórne nieposiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądy systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p>	Zastosowane przez wnioskodawcę podejście jest ukierunkowane na odnalezienie dowodów najwyższej jakości. Niemniej jednak umieszczenie w kryteriach włączenia badań klinicznych, zaś w kryteriach wykluczenia badań jednoramiennych rodzi ryzyko pominięcia badań skuteczności praktycznej. Tym samym kryteria dot. rodzaju badań nie umożliwiły włączenia badań skuteczności praktycznej.
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library (CENTRAL). Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie abstraktów z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych. Jako datę wyszukiwania podano 11.03.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla badań skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia. W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić mogą jednak zastosowane zawężenia do badań randomizowanych i kontrolowanych. Zastosowane zawężenia czynią strategię wyszukiwania mniej czułą w kontekście umożliwienia odnalezienia badań skuteczności praktycznej. W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono badań skuteczności praktycznej, nie ma również informacji o przeprowadzeniu odrębnego wyszukiwania tego rodzaju badań.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej, powtarzając strategię wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 05.08.2020 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 badań klinicznych, opisanych w 13 publikacjach, w tym:

- 2 badania RCT (opisane w 4 publikacjach) porównujące schemat leczenia CET+FOLFOX vs FOLFOX:
 - OPUS (publikacje Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011 oraz Bokemeyer 2015),
 - TAILOR (publikacja Qin 2018),
- 1 badanie RCT (opisane w 4 publikacjach) porównujące schemat leczenia PAN+FOLFOX vs FOLFOX:
 - PRIME (publikacje Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014 oraz Douillard 2015),
- 2 badania RCT (opisane w 3 publikacjach) porównujące schemat leczenia CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI:
 - CECOG (publikacja Ocvirk 2010),
 - CELIM (publikacje Folprecht 2010 oraz Folprecht 2014),
- 1 badanie bez randomizacji, w którym odnaleziono wyniki dla schematów CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, ale nie wykonano formalnego porównania tych schematów: Degirmencioglu 2019,
- 1 badanie bez randomizacji, w którym odnaleziono wyniki dla porównań schematów CET+FOLFOX ze schematami PAN+FOLFOX, ale w bardzo ograniczonym zakresie, dla małej populacji chorych: Köstek 2019.

Dodatkowo zidentyfikowano doniesienia konferencyjne:

- Qin 2018a, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki dla badania TAILOR – uaktualnioną ocenę przeżycia i analizy PFS oraz ORR w ocenie badaczy,
- Oliner 2013 w którym przedstawiono wyniki uaktualnionej, eksploracyjnej analizy przeżycia całkowitego w badaniu PRIME.

Ponadto włączono 1 opracowanie wtórne (Huxley 2017) porównujące stosowanie cetuksymabu z chemioterapią wzgledem panitumumabu z chemioterapią.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótkowo charakterystykę jedynie randomizowanych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrótkowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania dot. porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX			
OPUS (Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011, Bokemeyer 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Merck KGaA	Badanie wieloośrodkowe (79, w tym 8 ośrodków w Polsce), randomizowane, kontrolowane, bez zaślepienia <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> 36 miesięcy <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • CET: dożylnie w dawce początkowej 400 mg/m² w ciągu 2 godzin, a następnie w dawce 250 mg/m² w ciągu 1 godziny co tydzień + FOLFOX-4 (1 godz. po CET) • FOLFOX-4: oksaliplatyna 1 dnia terapii 85 mg/m² w postaci wlewu w ciągu 2 godzin, leukoworyna 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsze wystąpienie (first-occurrence) histologicznie potwierdzonego, nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego z ekspresją receptora EGFR • ≥ 1 mierzalna radiologicznie zmiana patologiczną • ECOG ≤ 2 • Prawidłowa czynność nerek, wątroby oraz szp ku kostnego • Wiek ≥ 18 lat • Przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni <u>Liczba pacjentów:</u>	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ORR w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej (IRC, z ang. independent review committee). <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek resekcji z intencją wyleczenia • Czas trwania odpowiedzi (DOR) • Wskaźnik kontroli choroby (ORR + choroba stabilna)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	(LV) 200 mg/m ² we wlewie w ciągu 2 godzin i następnie fluorouracyl (FU) 400 mg/m ² w postaci dożylniej dawki bolusowej, a później 600 mg/m ² we wlewie w ciągu 22 godzin (w 1 i 2 dniu), w 14-dniowych cyklach	CET+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja ITT): 169 vs 168 CET+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja bezpieczeństwa): 170 vs 168	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • Bezpieczeństwo
TAILOR (Qin 2018, Qin 2018a – doniesienie konferencyjne) <u>Źródło finansowania:</u> Merck KGaA	Badanie wieloośrodkowe (Chiny), randomizowane, kontrolowane, bez zaślepienia <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 44,4 miesiąca dla grupy CET+FOLFOX-4; • 48,7 miesiąca dla grupy FOLFOX-4 <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • CET: dożylnie w dawce początkowej 400 mg/m² w ciągu 2 godzin, a następnie w dawce 250 mg/m² w ciągu 1 godziny co tydzień + FOLFOX-4 (1 godz. po CET) • FOLFOX-4: oksaliplatyna 1 dnia terapii 85 mg/m² w postaci wlewu w ciągu 2 godzin, leukoworyna (LV) 200 mg/m² we wlewie w ciągu 2 godzin i następnie fluorouracyl (FU) 400 mg/m² w postaci dożylniej dawki bolusowej, a później 600 mg/m² we wlewie w ciągu 22 godzin (w 1 i 2 dniu), w 14-dniowych cyklach 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsze wystąpienie (first-occurrence) histologicznie potwierdzonego, nieresekcyjnego przerzutowego rak jelita grubego z całkowitym brakiem mutacji w genach RAS (KRAS/NRAS, eksony 2-4#) (typ dziki)^ • ≥1 mierzalna zmiana patologiczna (za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, zgodnie z kryteriami RECIST 1.0) • I linia leczenia choroby przerzutowej • ECOG 0 lub 1 • Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych oraz układu krwiotwórczego • Chińskie obywatelstwo <u>Liczba pacjentów:</u> CET+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja mITT): 193 vs 200 CET+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja bezpieczeństwa): 194 vs 199	<u>Pierwszorządowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC) <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • Bezpieczeństwo
PRIME (Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014, Douillard 2015, Oliner 2013 – doniesienie konferencyjne) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.	Badanie wieloośrodkowe (133, 19 krajów), randomizowane, kontrolowane, bez zaślepienia <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> 18,4 (zakres: 0-46,2) miesiąca <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PAN: dożylnie co 2 tygodnie przez 1 godzinę w dawce 6 mg/kg masy ciała pierwszego dnia 14-dniowego cyklu przed podaniem FOLFOX-4. Kolejne wlewy mogły trwać 30 minut, jeśli było to akceptowalne przez pacjenta. • FOLFOX-4: oksaliplatyna 1 dnia terapii 85 mg/m² w postaci wlewu w ciągu 2 godzin, leukoworyna 200 mg/m² lub jej równoważnik we wlewie w ciągu 2 godzin i następnie fluorouracyl 400 mg/m² w postaci dożylniej dawki bolusowej, a później 600 mg/m² we wlewie w ciągu 22 godzin (w 1 i 2 dniu), w 14-dniowych cyklach. 	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy, potwierdzony histologicznie lub cytologicznie • ≥ 1 mierzalna zmiana patologiczna (≥ 20 mm, ocena wykonana ≤ 28 dni przed randomizacją) • I linia leczenia choroby przerzutowej • ECOG ≤ 2 • Wiek ≥ 18 lat • Dostępność materiałów do centralnych badań genetycznych (biomarkerów), w postaci próbek tkanek guza pierwotnego lub przerzutów, utrwalonych w parafinie • Prawidłowa czynność szpiku kostnego (ANC ≥ 1,5 × 10⁹/l, liczba płytek ≥ 100 × 10⁹/l u stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl), nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min), wątroby (AST lub ALT ≤ 3 × GGN [w przypadku wystąpienia przerzutów do wątroby ≤ 5 × GGN], bilirubina całkowita ≤ 1,5 × GGN) oraz metaboliczna (stężenie magnezu ≥ dolna granica normy); oceny dokonywano ≤ 7 dni przed randomizacją 	<u>Pierwszorządowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS analizowany przez niezależną i zaślepioną centralną komisję weryfikującą (z ang. blinded central radiology review) <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Przewidywana długość życia \geq 12 tygodni <p><u>Liczba pacjentów:</u> PAN+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja mITT): 325 vs 331 PAN+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4: (populacja bezpieczeństwa): 322 vs 327</p>	
Badania dot. porównania CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI			
<p>CECOG (Ocvirk 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Central European Cooperative Oncology Group</p>	<p>Wieloośrodkowe (28, 13 krajów w Europie Środkowej) badanie II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie podano dokładnego okresu obserwacji.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CET (400 mg/m² powierzchni ciała w dawce początkowej 1 dnia w postaci wlewu, następnie 250 mg/m² tygodniowo również w postaci wlewu) + FOLFOX6: w 14-dniowych cyklach: oksaliplatyna (dnia 1, 100mg/m² w postaci wlewu) z kwasem folinowym (FA) (racemicznym w dawce 400 mg/m² lub w konfiguracji L w dawce 200mg/m²) oraz 5-fluorouracyl (5-FU) (400 mg/m² w postaci bolusa dożylnego, a potem 2400 mg/m² we wlewie w ciągu 46 godzin); CET (jw.) + FOLFIRI: iryrotekan w dawce 180 mg/m² w postaci wlewu jednocześnie z FA (400 mg/m² w ciągu 120 minut), a następnie 5-FU (400 mg/m² w postaci bolusa dożylnego, a potem 2400 mg/m² we wlewie w ciągu 46 godzin). 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 lat Histologicznie potwierdzony gruczolakorak jelita grubego lub odbytnicy Przerzuty odległe nie nadające się do resekcji (w intencji wyleczenia) Stan sprawności według skali ECOG: $<$ 2 Właściwe funkcjonowanie narządów 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (po 9 mies.) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR PFS (po 3, 6 i 12 mies.) OS Bezpieczeństwo
<p>CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Merck-Serono, Sanofi-Aventis i Pfizer</p>	<p>Wieloośrodkowe (17, Niemcy i Austria) badanie II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie przedstawiono dokładnych danych</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CET (400 mg/m² powierzchni ciała w dawce początkowej 1 dnia, następnie 250 mg/m² tygodniowo) + FOLFOX6 (dnia 1, oksaliplatyna 100mg/m² z kwasem folinowym 400 mg/m² oraz fluorouracyl najpierw w postaci dożylnego dawki bolusowej 400 mg/m², a potem 2400 mg/m² we wlewie w ciągu 46 godzin) CET (jw.) + FOLFIRI (dnia 1, iryrotekan w dawce 180 mg/m² z kwasem folinowym 400 mg/m² oraz fluorouracyl naj-pierw w postaci dożylnego dawki bolusowej 400 mg/m², a potem 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 lat Pacjenci z nieresekcyjnymi, histologicznie potwierdzonymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby Nieresekcyjność przerzutów wątrobowych definiowano jako obecność \geq 5 przerzutów lub przerzutów, które oceniono jako nienadające się technicznie do resekcji w opinii lokalnego chirurga i radiologa w oparciu o przewidywaną niewystarczającą pozostałość wątroby po zabiegu lub na podstawie jednego z następujących kryteriów: naciek wszystkich żył wątrobowych bądź naciek obu tętnic wątrobowych lub obu gałęzi żyły wrotnej. Oczekiwana resekcyjność po wykazaniu odpowiedzi na chemioterapię nie była rozważana jako kryterium włączenia, stąd chorzy z rozproszonymi (ang. diffused) przerzutami wątrobowymi byli również włączani, bez względu na to, czy badacz przewidywał wystąpienie resekcyjności po zastosowaniu leczenia. Pacjenci z synchronicznymi 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena odpowiedzi na leczenie <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek resekcji R0 przerzutów wątrobowych PFS OS Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	2400 mg/m ² we wlewie w ciągu 46 godzin).	przerzutami do wątroby byli kwalifikowani, jeśli guz pierwotny został usunięty przed wdrożeniem chemioterapii). <ul style="list-style-type: none"> • Brak pozawątrobowych przerzutów • Stan sprawności według skali Karnofsky'ego: ≥ 80% • Odpowiednia czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego 	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 5, 7 oraz 16.9.1-16.9.3 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (badania bez randomizacji) zostały opisane w rozdziałach 6 oraz 16.9.4 AKL wnioskodawcy.

Ponadto wnioskodawca uwzględnił w analizie klinicznej przegląd systematyczny z metaanalizą, którego skrótową charakterystykę zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	PICOS	Najważniejsze wyniki i wnioski
Huxley 2017 <u>Źródło finansowania:</u> The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme <u>Konflikt interesów:</u> brak	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową <u>Cel:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia opartego na cetuksymabie z chemioterapią oraz panitumumabie z chemioterapią wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, bez mutacji w genie RAS <u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, The Cochrane Library, która zawiera Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), a także takie bazy jak Database of Abstracts of Reviews of Effects Web of Science, clinicaltrials.gov the UK Clinical Research Network's (UKCRN), rejestr the International Standard Randomised Controlled Trials Number (ISRCTN), oraz International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) prowadzoną przez WHO <u>Okres wyszukiwania:</u> do 27 kwietnia 2015 roku. <u>Włączone publikacje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bokemeyer 2015 dot. badania OPUS (CET+FOLFOX:) • Douillard 2013 dot. badania PRIME i Schwartzberg 2014 dot. badania PEAK (PAN+FOLFOX) 	<u>Oceniana populacja:</u> osoby dorosłe z wcześniej nieleczonym rakiem jelita grubego oraz niezmutowanym genem RAS <u>Oceniana interwencja:</u> cetuksymab w połączeniu z FOLFOX lub chemioterapią na bazie irynotekanu oraz panitumumab w połączeniu ze schematami zawierającymi 5-fluorouracyl <u>Komparatory:</u> FOLFOX; XELOX; FOLFIRI; kapecytabina; tegafur, kwas foliowy oraz 5-fluoracyl; bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatinie lub irynotekanie <u>Oceniane punkty końcowe:</u> OS, PFS, Wskaźnik odpowiedzi, Wskaźnik resekcji przerzutów, AEs, HRQoL <u>Rodzaj badań:</u> badania randomizowane kontrolowane (RCT) oraz przeglądy systematyczne badań RCT (przeglądy zostały wykorzystane jako potencjalne źródła dodatkowych badań i dowodów skuteczności, jednak nie zostały formalnie uwzględnione w opracowaniu)	CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX PFS: HR=0,74 (95%CI: 0,36; 1,49) OS: HR=1,22 (95%CI: 0,71; 2,11) ORR: OR=1,90 (95%CI: 0,72; 5,02) AEs 3 i 4 stopnia: OR=0,86 (95%CI: 0,29; 2,69) Neutropenia 3 lub 4 stopnia: OR=1,07 (95%CI: 0,39; 2,90) Parestezja 3 lub 4 stopnia: OR=0,06 (95%CI: 0,01; 1,10) Wysypka 3 lub 4 stopnia: OR=0,17 (95%CI: 0,01; 86,72) Choroby skórne 3 lub 4 stopnia: OR=0,09 (95%CI: 0,01; 60,23) Badacze dodatkowo wykonali analizę w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej obecności przerzutów do wątroby. Wyniki były zgodne z główną analizą, punkty końcowe miały bardzo podobne wartości oraz przedziały wiarygodności. WNIOSKI: Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo obu analizowanych schematów leczenia nie różniły się w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Szczegółowy opis opracowania Huxley 2017 znajduje się w Rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania pierwotne

Ocenę jakości badań OPUS, TAILOR i PRIME wnioskodawca przeprowadził przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. We wszystkich badaniach zarówno ryzyko błędu systematycznego w zakresie procedury randomizacji, zaślepienia oceny wyników odnośnie OS, PFS i ORR oraz selektywnej ich prezentacji zostało ocenione na niskie. Tylko ocena bezpieczeństwa wiąże się z niejasnym ryzykiem błędu systematycznego. Z uwagi

na brak danych w badaniu TAILOR za niejasne uznano również ryzyko wynikające z utajnienia procedury randomizacji, podczas gdy dla pozostałych prób zastosowanie interaktywnego systemu głosowego spowodowało przyznanie niskiej oceny wystąpienia ryzyka błędu systematycznego w tej domenie. Za niejednoznaczne ryzyko uznano dla wszystkich badań analizę niekompletności wyników – w badaniach nie przedstawiono wystarczająco szczegółowych danych na temat przepływu pacjentów i nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji. Za prowadzące do wysokiego ryzyka błędu systematycznego uznano brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego. W żadnej z prób nie zidentyfikowano innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego.

Tabela 16. Ocena jakości wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Element oceny narzędzia Cochrane Collaboration		Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie		
		OPUS	TAILOR	PRIME
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)		Randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1 przy użyciu bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci oceny stanu sprawności chorych wg skali ECOG (0 i 1 lub 2)	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 bez czynników stratyfikacyjnych	Randomizacja w stosunku 1:1 przeprowadzona z wykorzystaniem regionu geograficznego jako czynnika stratyfikacji (Europa Zachodnia, Kanada i Australia vs ośrodki z innych miejsc)
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)		Wykorzystanie interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. <i>interactive voice-response system</i>)	Nie przedstawiono informacji umożliwiających ocenę	Wykorzystanie interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. <i>interactive voice-response system</i>)
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)		Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	OS, PFS, ORR	Ocena odpowiedzi na leczenie z zaślepieniem zdjęć obrazowych i danych klinicznych przeprowadzona przez niezależną komisję zgodnie z wcześniej ustalonymi kryteriami. Oceniane także OS jest w pełni obiektywnym i niezależnym od zaślepienia punktem końcowym	Ocena PFS oraz ORR wykonana przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC) z utrzymaniem zaślepienia względem zdjęć obrazowych oraz danych klinicznych. Oceniane także OS jest w pełni obiektywnym i niezależnym od zaślepienia punktem końcowym	Ocena PFS oraz ORR wykonana przez niezależną i zaślepioną centralną komisję weryfikującą. Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona przez niezależną komisję monitorującą dane. Oceniane także OS jest w pełni obiektywnym i niezależnym od zaślepienia punktem końcowym
	AEs	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE		
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)		W badaniu analizy przeprowadzono w populacji mITT. Opisano szczegółowe przyczyny przedwczesnego przerwania terapii, które były podobne między grupami – nie podano jednak informacji na temat pacjentów utraconych z obserwacji	W badaniu analizy przeprowadzono w populacji mITT. Nie podano szczegółowych informacji na temat przepływu pacjentów (w tym o chorych utraconych z obserwacji)	W badaniu analizy przeprowadzono w populacji mITT. Nie podano szczegółowych informacji na temat przepływu pacjentów (w tym o chorych utraconych z obserwacji)
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)		Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii	Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii	Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii
Inne czynniki (<i>other bias</i>)		Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego	Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego	Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego

Oznaczenia: kolorem **zielonym** oznaczono niskie ryzyko, kolorem **pomarańczowym** oznaczono niejasne ryzyko, kolorem **czerwonym** oznaczono wysokie ryzyko

Badania wtórne

Jakość opracowania wtórnego Huxley 2017 została oceniona przez wnioskodawcę wg skali AMSTAR2 w zakresie domen, które uznano za krytyczne. Spośród kryteriów uznanych za krytyczne, jedno nie zostało spełnione, w związku z tym przegląd oceniono jako nisko wiarygodny.

Tabela 17. Ocena jakości opracowań wtórnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Element oceny AMSTAR2	Huxley 2017
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONE
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	SPEŁNIONE
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	NIE SPEŁNIONE
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	SPEŁNIONE
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	SPEŁNIONE
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	SPEŁNIONE
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	SPEŁNIONE (w tekście przedstawiono badania które zostały wyłączone z uzasadnieniem)
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	SPEŁNIONE
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONE
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	SPEŁNIONE
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	SPEŁNIONE
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wyn kach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	SPEŁNIONE
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	SPEŁNIONE
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	SPEŁNIONE
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	NIE SPEŁNIONE (brak tabel i wykresów)
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	SPEŁNIONE (brak konfliktu interesów)

Oznaczenia: kolorem pomarańczowym oznaczono domeny krytyczne

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją, które bezpośrednio porównywałyby schematy CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX w zakładanej populacji chorych, co skutkowało koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator (chemioterapię FOLFOX);
- ogólnie, odnaleziono więcej dostępnych wiarygodnych badań dla oceny cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX (2 próby RCT), niż badań oceniających panitumumab w skojarzeniu

z chemioterapią FOLFOX (1 próba RCT), w związku z czym dostępność danych po stronie panitumumabu w zasadzie warunkowała możliwość wykonania porównania pośredniego;

- odnaleziono dwa badania retrospektywne, w których ocenie poddano CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, charakteryzowały się one jednak małą liczebnością ocenianej populacji i licznymi ograniczeniami;
- w dodatkowym porównaniu eksploracyjnym, celem oceny różnic pomiędzy schematami FOLFOX a FOLFIRI w skojarzeniu z CET, uwzględniono dwa badania – CECOG oraz CELIM; w pierwszym z tych badań przedstawiono wyniki zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych z niezmutowanym genem KRAS (ekson 2), jednak ocenę porównawczą wykonano tylko w ramach populacji ogólnej, natomiast wyniki dla podgrupy KRASwt zostały przedstawione jedynie w sposób opisowy (wykonano porównanie KRASwt vs KRAS zmutowany, ale nie porównano analizowanych schematów leczenia w obrębie populacji KRASwt); drugie badanie było specyficzną próbą kliniczną, której celem była ocena możliwości resekcji pierwotnie nieoperacyjnych przerzutów do wątroby – dane z tego badania dla podgrupy chorych z niezmutowanym genem KRAS były ograniczone;
- w badaniu TAILOR uczestniczyli jedynie obywatele Chin, co może wpływać na możliwość odniesienia jego wyników do populacji ogólnej, a także możliwość odniesienia jego wyników do warunków polskich – w badaniu OPUS uwzględniono międzynarodową populację chorych, w tym ośrodków z Polski (8 ośrodków), więc populacja tego badania może lepiej przybliżać warunki polskie;
- różnice w populacji badań TAILOR oraz OPUS (głównie uwzględnienie jedynie pacjentów chińskich w badaniu TAILOR) mogły wpływać na wnioskowanie wynikające z metaanaliz obu badań, co obserwowano np. w ocenie ryzyka wystąpienia neutropenii w 3 lub 4 stopniu nasilenia – zdarzenie to było obserwowane znaczenie częściej w próbie TAILOR i wykazano istotne różnice wobec grupy kontrolnej (chemioterapii FOLFOX), wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii w grupie otrzymującej cetuksymab i chemioterapię FOLFOX, czego nie obserwowano w badaniu OPUS (dane z innych badań i opracowań wtórnych wskazują, że neutropenia jest raczej związana ze stosowaną chemioterapią, a nie leczeniem biologicznym – autorzy badania TAILOR wskazywali na możliwość odmiennego profilu bezpieczeństwa w populacji chińskiej, nie przedstawiono jednak szczegółowej dyskusji przyczyn takiego stanu rzeczy); ponieważ populacja badania TAILOR była liczniejsza niż populacja badania OPUS, wynik metaanalizy w dużej mierze był zdeterminowany wynikami badania TAILOR;
- ogółem populacje oceniane w uwzględnionych badaniach z randomizacją (OPUS, TAILOR, PRIME) były zgodne z populacją docelową, ale tylko próba TAILOR uwzględniała w kryteriach włączenia chorych z brakiem mutacji genów KRAS/NRAS (wykluczenie mutacji w 2, 3 lub 4 kodonie) – w próbach OPUS oraz PRIME przedstawiono jednak wyniki w podgrupach obejmujących takich pacjentów; wyniki w populacji RAS/BRAFwt dotyczyły podgrupy ocenianych pacjentów w każdym z tych trzech badań;
- w próbach OPUS oraz PRIME dopuszczono udział chorych ze stopniem sprawności 2 według klasyfikacji ECOG, ale odsetek takich chorych w populacji RASwt był niski i zbliżony w obu badaniach (około 6%);
- większość przyjętych kryteriów włączenia została również spełniona w badaniach bez randomizacji Degirmencioglu 2019 oraz Köstek 2019, choć obserwowano pewne odstępstwa: populacja badania Degirmencioglu 2019 została opisana jako KRASwt, nie podano jednak szczegółowej definicji, z kolei w drugim badaniu, Köstek 2019, uwzględniono pacjentów z genem RAS typu dzikiego, ale nie testowano obecności mutacji w 4 eksonie genów KRAS/NRAS; w badaniach nie podano informacji odnośnie wymogu mierzalności zmian nowotworowych;
- wyniki odnośnie PFS oraz OS w badaniu Degirmencioglu 2019 przedstawiono odmiennie niż w innych badaniach, co utrudnia odniesienie tych wyników do pozostałych prób – zamiast standardowo prezentowanych median, zaprezentowano średnie czasy PFS oraz OS, przy czym PFS zostało zdefiniowane jedynie w oparciu o zdarzenia progresji, a nie standardowo o zdarzenia progresji oraz zgonu, co dodatkowo utrudnia odniesienie tych wyników do innych prób;
- porównanie pośrednie dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie udało się jedynie przeprowadzić wśród chorych z brakiem mutacji genu RAS – nie odnaleziono wyników dla tego punktu końcowego w podgrupie chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF.

Źródło: rozdział 14 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach klinicznych włączonych do analizy nie oceniano jakości życia, która jest istotna w kontekście intensywnego leczenia przeciwnowotworowego.

- Jak wskazano powyżej w ograniczeniach wnioskodawcy, badania zostały przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów pod kątem statusu mutacji RAS, w analizie zaś przedstawiono wyniki dla subpopulacji bardziej odpowiadającej kryteriom proponowanego programu lekowego. Należy mieć jednak na uwadze, że wyższą wiarygodnością cechują się wyniki dla populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), dla której ustalana jest moc statystyczna badania. Wyodrębnienie subpopulacji może również niekorzystnie wpływać na skuteczność stratyfikacji / randomizacji pacjentów w poszczególnych grupach badanych.
- Jak wskazano wyżej w ograniczeniach wnioskodawcy, w badaniach brali udział również pacjenci ze stanem sprawności ECOG równym 2 (kilka-kilkanaście procent uczestników w każdym z ramion), natomiast należy podkreślić, że tacy pacjenci nie kwalifikują się do proponowanego programu lekowego.
- Do analizy klinicznej nie włączono badań dot. skuteczności klinicznej ocenianej technologii medycznej, co uniemożliwia odniesienie wyników badań klinicznych do realnej praktyki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przedstawił w analizie takich ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach metaanalizy, w przeciwieństwie do sposobu postępowania z uaktualnionymi wynikami dot. OS dla ocenianej interwencji pochodzącymi z badania TAILOR, dla komparatora nie wykorzystano uaktualnionych wyników dot. OS z badania PRIME w analizie podstawowej; wykorzystano je jedynie w analizie wrażliwości, aczkolwiek nie różniły się one znacząco od wyników przed aktualizacją.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

CET+FOLFOX vs PAN + FOLFOX

Wyniki porównania pośredniego

Porównanie pośrednie wykonano metodą metaanalizy sieciowej, wykorzystując chemioterapię FOLFOX jako wspólny komparator obu ocenianych schematów. W obliczeniach wykorzystano dane z badań OPUS oraz TAILOR dla schematu CET+FOLFOX, oraz dane z badania PRIME dla schematu PAN+FOLFOX. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej cetuksymabu i panitumumabu uwzględniono najważniejsze punkty końcowe raportowane w odnalezionych badaniach – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). Wnioskodawca przeprowadził obliczenia z wykorzystaniem zarówno modelu efektów stałych jak i zmiennych. W celu ustalenia, który z modeli jest lepiej dostosowany zastosowano parametr statystyczny DIC (ang. deviance information criteria), który informuje o jakości dopasowania modelu do danych przy uwzględnieniu stopnia złożoności modelu. Wybrano model efektów stałych jako lepiej dopasowujący dane z uwagi na niższą wartość DIC, lub w przypadku zbliżonych wartości tego wskaźnika dla obu modeli, z uwagi na mniejszy rozrzut danych. Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla modelu efektów stałych. Wyniki dla efektów zmiennych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 8.2 (str. 132).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dot. przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Gr. badana (N)	Gr. kontrolna (N)	HR (95%CI)	Wartość p
PFS	RASwt	OPUS (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	38	49	0,53 (0,27; 1,04)	0,0615
		TAILOR (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	193	200	0,69 (0,54; 0,89)	0,004
		PRIME (PAN+FOLFOX vs FOLFOX)	259	253	0,72 (0,58; 0,9)	0,004

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Gr. badana (N)	Gr. kontrolna (N)	HR (95%CI)	Wartość p	
OS	RASwt (analiza wrażliwości)	metaanaliza (Fixed Effect)			0,93 (0,67; 1,28)	-	
		OPUS (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	38	49	0,53 (0,27; 1,04)	0,0615	
		TAILOR (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	193	200	0,56 (0,45; 0,7)	<0,001	
		PRIME (PAN+FOLFOX vs FOLFOX)	259	253	0,72 (0,58; 0,9)	0,004	
	metaanaliza (Fixed Effect)			0,77 (0,57; 1,05)	-		
	RAS/BRAFwt	OPUS (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	35	45	0,51 (0,25; 1,05)	0,064	
		TAILOR (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	bd	bd	0,6 (0,45; 0,79)	-	
		PRIME (PAN+FOLFOX vs FOLFOX)	228	218	0,68 (0,54; 0,87)	0,002	
		metaanaliza (Fixed Effect)			0,86 (0,61; 1,23)	-	
	RASwt	OPUS (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	38	49	0,94 (0,56; 1,56)	0,8	
		TAILOR (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	193	200	0,763 (0,614; 0,949)	0,015	
		PRIME (PAN+FOLFOX vs FOLFOX)	259	253	0,78 (0,62; 0,99)	0,043	
		metaanaliza (Fixed Effect)			1,01 (0,74; 1,38)	-	
		RASwt (analiza wrażliwości)	OPUS (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	38	49	0,94 (0,56; 1,56)	0,8
			TAILOR (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	193	200	0,763 (0,614; 0,949)	0,015
			PRIME (PAN+FOLFOX vs FOLFOX)	259	253	0,77 (0,64; 0,94)	0,009
metaanaliza (Fixed Effect)			1,02 (0,77; 1,35)	-			
RAS/BRAFwt		OPUS (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	35	45	0,95 (0,55; 1,64)	0,86	
		PRIME (PAN+FOLFOX vs FOLFOX)	228	218	0,74 (0,57; 0,96)	0,02	
		metaanaliza (Fixed Effect)			1,28 (0,70; 2,34)	-	
		RAS/BRAFwt (analiza wrażliwości)	OPUS (CET+FOLFOX vs FOLFOX)	35	45	0,95 (0,55; 1,64)	0,86
	PRIME (PAN+FOLFOX vs FOLFOX)		228	218	0,74 (0,6; 0,91)	0,004	
	metaanaliza (Fixed Effect)			1,28 (0,71; 2,29)	-		

Oznaczenia: Wyniki istotne statystycznie oznaczono czcionką **bold**.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dot. obiektywnej odpowiedzi na leczenie

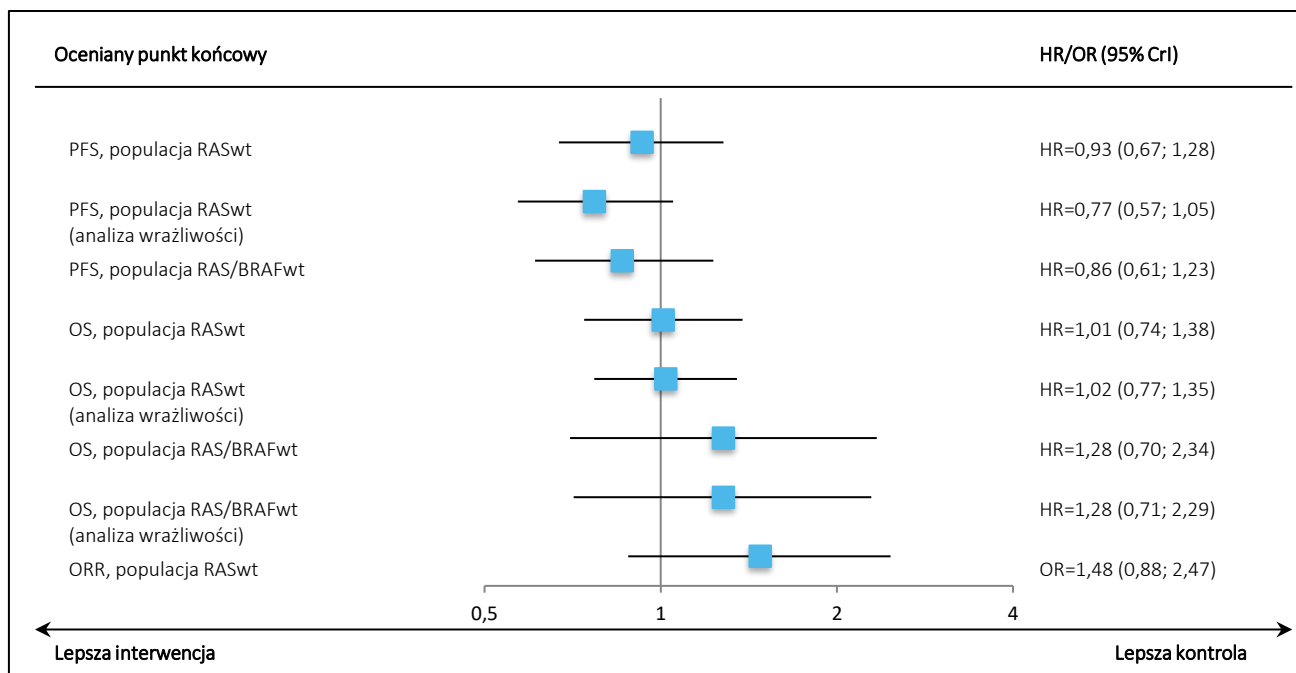
Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Gr. badana (n/N)	Gr. kontroli (n/N)	OR (95%CI)	p dla OR	RB (95%CI)	p dla RB	RD (95%CI)	p dla RD	NNT (95%CI)
ORR	RASwt	OPUS	22 / 38	14 / 49	3,33 (1,36; 8,17)	0,0084	2,03 (1,21; 3,41)	0,0077	0,29 (0,09; 0,49)	0,0044	4 (3; 11)
		TAILOR	118 / 193	79 / 200	2,41 (1,61; 3,61)	<0,001	1,55 (1,26; 1,90)	<0,0001	0,22 (0,12; 0,31)	<0,0001	5 (4; 9)
		PRIME	150 / 248	115 / 246	1,74 (1,22; 2,49)	0,0023	1,29 (1,09; 1,53)	0,0025	0,14 (0,05; 0,22)	0,002	8 (5; 20)
		metaanaliza (Fixed Effect)			1,48 (0,88; 2,47)	-	-	-	-	-	-

Oznaczenia: Wyniki istotne statystycznie oznaczono czcionką **bold**.

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem CET+FOLFOX oraz schematem PAN+FOLFOX w każdym z ocenianych punktów końcowych – PFS, OS oraz ORR – niezależnie od analizowanej populacji (podobną skuteczność odnotowano wśród chorych z brakiem mutacji w genie RAS, a także w podgrupie chorych z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF). Dodatkowa analiza wrażliwości przeprowadzona dla oceny PFS potwierdziła wynik głównych obliczeń. Wyniki dla modelu efektów losowych

(Random Effect) wskazywały na podobne wnioskowanie (brak różnic pomiędzy grupami), ale uzyskane przedziały wiarygodności były bardzo szerokie.

Wykres 1. Podsumowanie wyników porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX.



Źródło: AKL wnioskodawcy

Pozostałe wyniki

Wnioskodawca, poza porównaniem pośrednim, przedstawił również oddzielnie wyniki badań włączonych do ww. porównania, tj. badań dot. CET+FOLFOX vs FOLFOX oraz PAN+FOLFOX vs FOLFOX (wraz z metaanalizą badań CET+FOLFOX vs FOLFOX). Wyniki te nie zostały uwzględnione w niniejszej AWA z uwagi na przedstawienie ich ilościowej syntezy w ramach porównania pośredniego. Szczegółowe wyniki badań znajdują się w rozdziale 5.4 AKL wnioskodawcy.

Oprócz randomizowanych badań dot. porównania CET+FOLFOX vs FOLFOX i PAN+FOLFOX vs FOLFOX wnioskodawca przedstawił również wyniki dla badań nierandomizowanych (Degirmencioglu 2019 i Köstek 2019) porównujących CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX. W niniejszej AWA odstąpiono od ich prezentacji z uwagi na uwzględnienie w analizie klinicznej wnioskodawcy dowodów o wyższej wiarygodności. Szczegółowe wyniki ww. badań znajdują się w rozdziale 6.1.4 oraz 6.2 AKL wnioskodawcy.

CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI

Wyniki porównania bezpośredniego

Do analizy dla ww. porównania włączono badania CECOG (Ocvirk 2010) oraz CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014).

Tabela 20. Przżycie wolne od progresji choroby w populacji KRASwt na podstawie badania CECOG (Ocvirk 2010) i CELIM (Folprecht 2014).

Badanie	CET+FOLFOX, N = 34		CET+FOLFIRI, N = 28		RR (95% CI)*	P dla RR	RD (95% CI)*	P dla RD
	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]				
CECOG	26 (76%)	9,1 (8,3; 11,1)	20 (71%)	8,4 (3,2; 11,3)	1,07 (0,79; 1,44)	0,6552	0,05 (-0,17; 0,27)	0,6531
CELIM	bd.	12,1 (5,2; 19,1)	bd.	11,5 (8,8; 14,1)	HR = 1,13 (0,69; 1,85)			

Oznaczenia: Wyniki istotne statystycznie oznaczono czcionką **bold**.

Mediany PFS w obu ramionach badania CECOG były zbliżone w grupie CET+FOLFOX i CET+FOLFIRI i wynosiły odpowiednio 9,1 (95% CI: 8,3; 11,1) i 8,4 (95% CI: 3,2; 11,3) miesiąca. Autorzy badania nie analizowali różnic pomiędzy analizowanymi grupami za pomocą współczynnika HR. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka względnego zgonu lub progresji choroby.

Mediany PFS w badaniu CELIM były zbliżone w badanych grupach: 12,1 (95% CI: 5,2; 19,1) w grupie CET+FOLFOX oraz 11,5 (95% CI: 8,8; 14,1) w grupie CET+COLFIRI. Nie wykazano różnic w ryzyku zgonu między analizowanymi grupami.

Tabela 21. Przeżycie całkowite w populacji KRASwt na podstawie CECOG (Ocvirk 2010) i CELIM (Folprecht 2014).

Badanie	CET+FOLFOX, N = 34		CET+FOLFIRI, N = 28		RR (95% CI)*	P dla RR	RD (95% CI)*	P dla RD
	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]				
CECOG	21 (62%)	22,5 (17,1; 28,9)	16 (57%)	19,9 (11,9; NA)	1,08 (0,71; 1,64)	0,7139	0,05 (-0,20; 0,29)	0,7122
CELIM	bd.	36,1 (21,1; 51,1)	bd.	41,6 (22,6; 60,6)	HR = 0,86 (0,48; 1,53)			

Oznaczenia: Wyniki istotne statystycznie oznaczono czcionką **bold**.

Mediana OS w badaniu CECOG była dłuższa wśród pacjentów w grupie CET+FOLFOX i wynosiła 22,5 (95% CI: 17,1; 28,9) miesiąca w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI – 19,9 (95% CI: 11,9; NA) miesiąca (różnica 2,6 mies.), ale nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka względnego zgonu.

Mediana OS w badaniu CELIM była krótsza wśród pacjentów w grupie CET+FOLFOX i wynosiła 36,1 (95% CI: 21,1; 51,1) miesiąca w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI - 41,6 (95% CI: 22,6; 60,6) miesiąca (różnica 5,5 mies.), ale nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami dla hazardu względnego.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie w populacji KRASwt na podstawie badania CECOG (Ocvirk 2010).

Punkt końcowy	CET+FOLFOX, N = 34	CET+FOLFIRI, N = 28	RB (95% CI)*	P dla RB	RD (95% CI)*	P dla RD
	n (%)	n (%)				
ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)	19 (56%)	14 (50%)	1,12 (0,69; 1,80)	0,6468	0,06 (-0,19; 0,31)	0,6438
CR – odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)	2 (6%)	4 (14%)	0,41 (0,08; 2,08)	0,2836	-0,08 (-0,24; 0,07)	0,2780
PR – odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)	17 (50%)	10 (36%)	1,40 (0,77; 2,55)	0,2717	0,14 (-0,10; 0,39)	0,2520
SD – choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)	9 (26%)	5 (18%)	1,48 (0,56; 3,92)	0,4274	0,09 (-0,12; 0,29)	0,4107
PD – progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)	3 (9%)	5 (18%)	0,49 (0,13; 1,89)	0,3029	-0,09 (-0,26; 0,08)	0,3003

Oznaczenia: Wyniki istotne statystycznie oznaczono czcionką **bold**.

W badaniu CECOG odsetek pacjentów, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, nie różnił się istotnie między grupą CET+FOLFOX a grupą CET+FOLFIRI. W grupie CET+FOLFOX stwierdzono niższy odsetek odpowiedzi całkowitej i wyższy dla odpowiedzi częściowej w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI (odpowiednio 6% vs 14% i 50% vs 36%), ale także te różnice nie były znamienne statystycznie. Ponadto, progresja choroby występowała rzadziej w przypadku pacjentów z grupy CET+FOLFOX (8,8%) w porównaniu do grupy chorych leczonych CET+FOLFIRI (17,9%), ale różnica ta także nie była znamienna.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

CET+FOLFOX vs PAN + FOLFOX

Wyniki porównania pośredniego

Ocenę bezpieczeństwa wykonano zarówno w populacji chorych bez mutacji genu RAS (RASwt), jak i w szerszej populacji, w której uwzględniano chorych z bardziej licznej populacji KRASwt w badaniach OPUS oraz PRIME, oraz chorych z populacji RASwt w badaniu TAILOR (chorzy tacy stanowili całą ocenianą populację).

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji RASwt

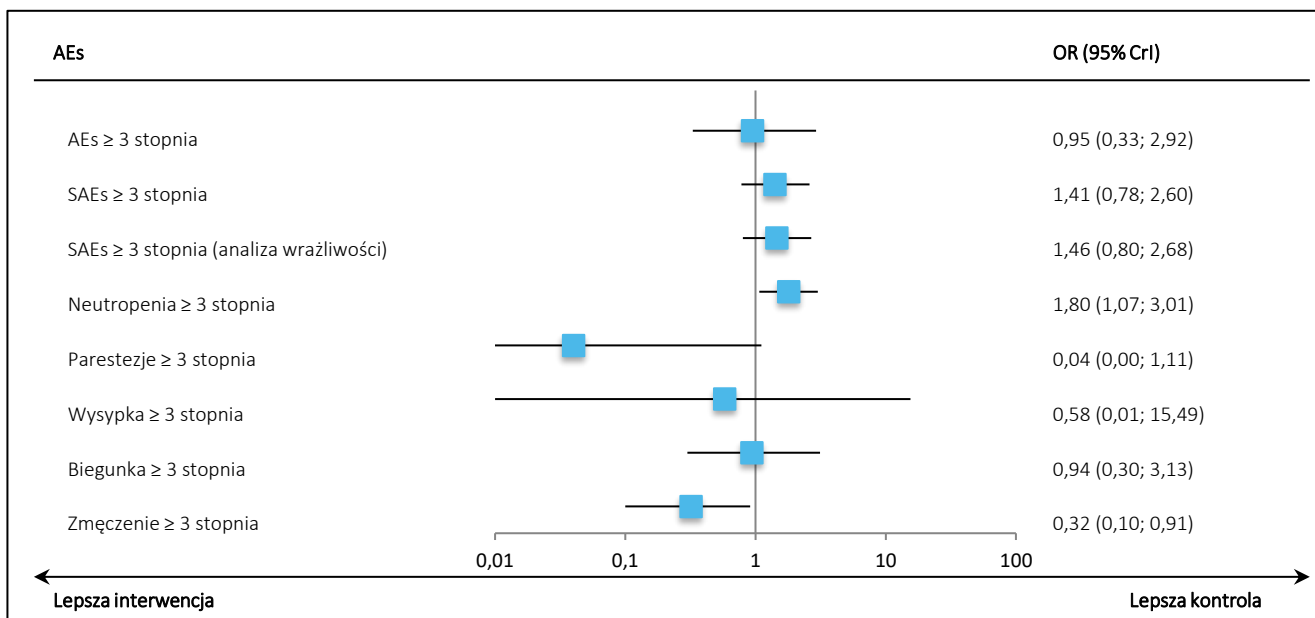
Punkt końcowy	Badanie	Gr. Badana (n/N)	Gr. Kontroli (n/N)	RR (95% CI)	p dla RR	RD (95%CI)	p dla RD	NNH (95%CI)	OR (95%CI)
AEs ≥ 3 stopnia	OPUS	30 / 38	31 / 49	1,25 (0,95; 1,63)	0,1069	0,16 (-0,03; 0,34)	0,1005	-	-
	PRIME	212 / 250	175 / 249	1,21 (1,10; 1,33)	0,0001	0,15 (0,07; 0,22)	<0,0001	7 (5; 14)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								0,95 (0,33; 2,92)
SAEs	OPUS	15 / 38	8 / 49	2,42 (1,15; 5,10)	0,0204	0,23 (0,04; 0,42)	0,0151	5 (3; 23)	-
	TAILOR	37 / 194	26 / 199	1,46 (0,92; 2,31)	0,1077	0,06 (-0,01; 0,13)	0,1042	-	-
	PRIME	110 / 250	92 / 249	1,17 (0,94; 1,45)	0,1555	0,06 (-0,02; 0,15)	0,1533	-	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								1,41 (0,78; 2,60)
SAEs (analiza wrażliwości)	OPUS	15 / 38	8 / 49	2,42 (1,15; 5,10)	0,0204	0,23 (0,04; 0,42)	0,0151	5 (3; 23)	-
	TAILOR	37 / 194	26 / 199	1,46 (0,92; 2,31)	0,1077	0,06 (-0,01; 0,13)	0,1042	-	-
	PRIME	108 / 250	92 / 249	1,17 (0,94; 1,45)	0,1581	0,06 (-0,02; 0,15)	0,1556	-	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								1,46 (0,80; 2,68)
Neutropenia ≥ 3 stopnia	OPUS	14215	14 / 49	1,11 (0,58; 2,10)	0,7608	0,03 (-0,16; 0,22)	0,7619	-	-
	TAILOR	120 / 194	86 / 199	1,43 (1,18; 1,74)	0,0003	0,19 (0,09; 0,28)	0,0002	6 (4; 12)	-
	PRIME	103 / 250	98 / 249	1,05 (0,85; 1,30)	0,0005	0,02 (-0,07; 0,10)	0,0004	-	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								1,80 (1,07; 3,01)
Parestezje ≥ 3 stopnia	OPUS	0 / 38	3	0,18 (0,01; 3,45)	0,2575	-0,06 (-0,14; 0,02)	0,1566	-	-
	PRIME	21 / 250	15	1,39 (0,74; 2,64)	0,3078	0,02 (-0,02; 0,07)	0,3044	-	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								0,04 (0,00; 1,11)
Wysypka ≥ 3 stopnia	OPUS	2 / 38	0 / 49	6,41 (0,32; 129,70)	0,226	0,05 (-0,03; 0,13)	0,2066	-	-
	TAILOR	27 / 194	0 / 199	56,41 (3,47; 918,35)	0,0046	0,14 (0,09; 0,19)	<0,0001	8 (6; 12)	-
	PRIME	43 / 250	1 / 249	42,83 (5,94; 308,60)	0,0002	0,17 (0,12; 0,22)	<0,0001	6 (5; 9)	-

Punkt końcowy	Badanie	Gr. Badana (n/N)	Gr. Kontroli (n/N)	RR (95% CI)	p dla RR	RD (95%CI)	p dla RD	NNH (95%CI)	OR (95%CI)
metaanaliza (Fixed Effect)									0,58 (0,01; 15,49)
Biegunka ≥ 3 stopnia	OPUS	1 / 38	2 / 49	0,64 (0,06; 6,85)	0,7158	-0,01 (-0,09; 0,06)	0,7056	-	-
	TAILOR	11 / 194	4 / 199	2,82 (0,91; 8,71)	0,0713	0,04 (0,00; 0,07)	0,0586	-	-
	PRIME	47 / 250	22 / 249	2,13 (1,32; 3,42)	0,0018	0,10 (0,04; 0,16)	0,0011	11 (7; 26)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								
Zmęczenie ≥ 3 stopnia	TAILOR	25 / 194	19 / 199	1,35 (0,77; 2,37)	0,2963	0,03 (-0,03; 0,10)	0,2941	-	-
	PRIME	27 / 250	7 / 249	3,84 (1,70; 8,66)	0,0012	0,08 (0,04; 0,12)	0,0003	13 (9; 28)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								

Oznaczenia: Wyniki istotnie statystycznie (IS) oznaczono czcionką **bold**. Kolorem **zielonym** oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji, kolorem **czerwonym** oznaczono wyniki na niekorzyść ocenianej interwencji.

Dla populacji RASwt odnotowano istotnie statystycznie wyższą szansę neutropenii ≥ 3 stopnia po podaniu schematu CET+FOLFOX, w porównaniu do schematu PAN+FOLFOX. Natomiast odnotowano istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia po podaniu CET+FOLFOX, niż po PAN+FOLFOX. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Wykres 2. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia – populacja chorych RASwt.



Źródło: AKL wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji KRAS/RASwt

Punkt końcowy	Badanie	Gr. Badana (n/N)	Gr. Kontroli (n/N)	RR (95% CI)	p dla RR	RD (95%CI)	p dla RD	NNH (95%CI)	OR (95%CI)
Neutropenia ≥ 3 stopniu nasilenia	OPUS	29 / 82	31 / 97	1,11 (0,73; 1,67)	0,6301	0,03 (-0,10; 0,17)	0,6309	-	-

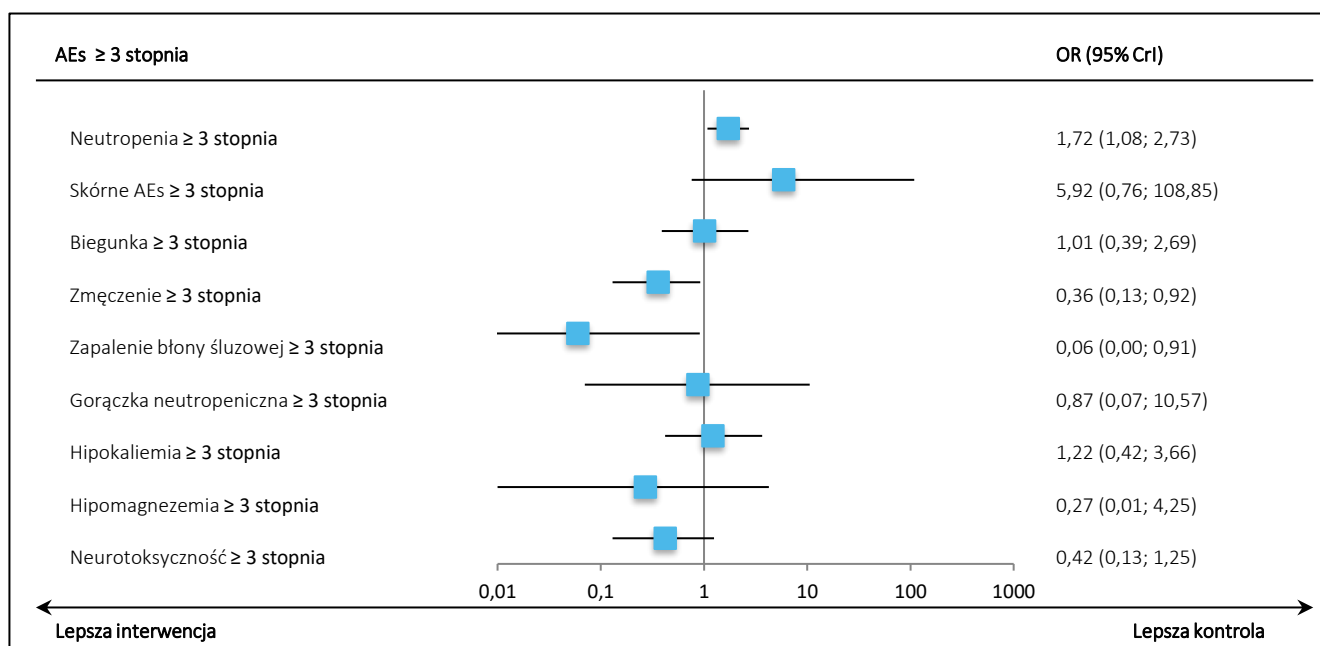
Punkt końcowy	Badanie	Gr. Badana (n/N)	Gr. Kontroli (n/N)	RR (95% CI)	p dla RR	RD (95%CI)	p dla RD	NNH (95%CI)	OR (95%CI)
	TAILOR	120 / 194	86 / 199	1,43 (1,18; 1,74)	0,0003	0,19 (0,09; 0,28)	0,0002	6 (4; 12)	-
	PRIME	137 / 322	136 / 327	1,02 (0,85; 1,23)	0,8051	0,01 (-0,07; 0,09)	0,8051	-	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								1,72 (1,08; 2,73)
Skórne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopniu nasilenia	OPUS	15 / 82	0 / 97	36,60 (2,22; 602,48)	0,0118	0,18 (0,10; 0,27)	<0,0001	6 (4; 11)	-
	TAILOR	50 / 194	0 / 199	103,59 (6,44; 1667,27)	0,0011	0,26 (0,20; 0,32)	<0,0001	4 (4; 6)	-
	PRIME	120 / 322	7 / 327	17,41 (8,25; 36,72)	<0,0001	0,23 (0,18; 0,28)	<0,0001	3 (3; 4)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								5,92 (0,76; 108,85)
Biegunka ≥ 3 stopniu nasilenia	OPUS	7 / 82	5 / 97	1,66 (0,55; 5,02)	0,3728	0,03 (-0,04; 0,11)	0,3755	-	-
	TAILOR	11 / 194	4 / 199	2,82 (0,91; 8,71)	0,0713	0,04 (0,00; 0,07)	0,0586	-	-
	PRIME	59 / 322	29 / 327	2,07 (1,36; 3,14)	0,0006	0,09 (0,04; 0,15)	0,0004	11 (7; 24)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								1,01 (0,39; 2,69)
Zmęczenie ≥ 3 stopniu nasilenia	OPUS	1 / 82	3 / 97	0,39 (0,04; 3,72)	0,4163	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,3803	-	-
	TAILOR	25 / 194	19 / 199	1,35 (0,77; 2,37)	0,2963	0,03 (-0,03; 0,10)	0,2941	-	-
	PRIME	31 / 322	10 / 327	3,15 (1,57; 6,31)	0,0012	0,07 (0,03; 0,10)	0,0005	16 (10; 36)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								0,36 (0,13; 0,92)
Zapalenie błony śluzowej ≥ 3 stopniu nasilenia	OPUS	2 / 82	2 / 97	1,18 (0,17; 8,21)	0,8651	0,00 (-0,04; 0,05)	0,8658	-	-
	PRIME	28 / 322	2 / 327	14,22 (3,42; 59,19)	0,0003	0,08 (0,05; 0,11)	<0,0001	13 (9; 21)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								0,06 (0,00; 0,91)
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopniu nasilenia	TAILOR	2 / 194	2 / 199	1,03 (0,15; 7,21)	0,9796	0,00 (-0,02; 0,02)	0,9796	-	-
	PRIME	8 / 322	7 / 327	1,16 (0,43; 3,16)	0,7709	0,00 (-0,02; 0,03)	0,7708	-	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								0,87 (0,07; 10,57)
Hipokaliemia ≥ 3 stopniu nasilenia	TAILOR	20 / 194	8 / 199	2,56 (1,16; 5,68)	0,0204	0,06 (0,01; 0,11)	0,0151	16 (9; 83)	-
	PRIME	32 / 322	15 / 327	2,17 (1,20; 3,92)	0,0107	0,05 (0,01; 0,09)	0,0084	19 (11; 73)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								1,22 (0,42; 3,66)
	TAILOR	16 / 194	2 / 199	8,21 (1,91; 35,22)	0,0046	0,07 (0,03; 0,11)	0,0006	14 (9; 32)	-

Punkt końcowy	Badanie	Gr. Badana (n/N)	Gr. Kontroli (n/N)	RR (95% CI)	p dla RR	RD (95%CI)	p dla RD	NNH (95%CI)	OR (95%CI)
Hipomagnezemia ≥ 3 stopniu nasilenia	PRIME	22 / 322	1 / 327	22,34 (3,03; 164,77)	0,0023	0,07 (0,04; 0,09)	<0,0001	16 (11; 27)	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								0,27 (0,01; 4,25)
Neurotoksyczność ≥ 3 stopniu nasilenia	OPUS	6 / 82	14 / 97	0,51 (0,20; 1,26)	0,1435	-0,07 (-0,16; 0,02)	0,1205	-	-
	PRIME	53 / 322	51 / 327	1,06 (0,74; 1,50)	0,7644	0,01 (-0,05; 0,07)	0,7644	-	-
	metaanaliza (Fixed Effect)								0,42 (0,13; 1,25)

Oznaczenia: Wyniki istotne statystycznie (IS) oznaczono czcionką **bold**. Kolorem **zielonym** oznaczono wyniki na korzyść ocenianej interwencji, kolorem **czerwonym** oznaczono wyniki na niekorzyść ocenianej interwencji.

Dla szerszej populacji (KRAS/RASwt) pacjentów odnotowano istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia neutropenii po zastosowaniu schematu CET+FOLFOX w porównaniu do PAN+FOLFOX. Jednocześnie, zaobserwowano istotne zmniejszenie szansy wystąpienia zmęczenia oraz zapalenia błony śluzowej w trakcie terapii CET+FOLFOX w porównaniu do PAN+FOLFOX. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Wykres 3. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia – szersza populacja chorych KRAS/RASwt.



Źródło: AKL wnioskodawcy

Pozostałe wyniki

Wnioskodawca, poza porównaniem pośrednim, przedstawił również oddzielnie wyniki badań włączonych do ww. porównania, tj. badań dot. CET+FOLFOX vs FOLFOX oraz PAN+FOLFOX vs FOLFOX. Wyniki te nie zostały uwzględnione w niniejszej AWA z uwagi na przedstawienie ich ilościowej syntezy w ramach porównania pośredniego. Szczegółowe wyniki badań znajdują się w rozdziale 5.5 AKL wnioskodawcy.

Oprócz randomizowanych badań dot. porównania CET+FOLFOX vs FOLFOX i PAN+FOLFOX vs FOLFOX wnioskodawca przedstawił również wyniki dla badań nierandomizowanych (Degirmencioglu 2019 i Köstek 2019) porównujących CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX. W niniejszej AWA odstąpiono od ich prezentacji z uwagi na uwzględnienie w analizie klinicznej wnioskodawcy dowodów o wyższej wiarygodności. Szczegółowe wyniki ww. badań znajdują się w rozdziale 6.1.4 oraz 6.2 AKL wnioskodawcy.

CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRIWyniki porównania bezpośredniego**Tabela 25. Poszczególne AEs w stopniu 3/4 w populacji KRASwt na podstawie badania CECOG (Ocvirk 2010).**

AE	CET+FOLFOX (grupa A), n/N (%)	CET+FOLFIRI (grupa B), n/N (%)	RR (95% CI)*	P dla RR	RD (95% CI)*	P dla RD	NNH (95%CI)
Jakiegokolwiek AEs w stopniu 3/4	24/34 (71%)	10/28 (36%)	1,98 (1,15; 3,40)	0,0138	0,35 (0,11; 0,58)	0,0035	3 (2; 9)
Neutropenia	12/34 (35%)	3/28 (11%)	3,29 (1,03; 10,53)	0,0444	0,25 (0,05; 0,44)	0,0146	5 (3; 21)
Biegunka	3/34 (9%)	2/28 (7%)	1,24 (0,22; 6,88)	0,8095	0,02 (-0,12; 0,15)	0,8070	-
Trądzikowe zapalenie skóry	3/34 (9%)	0/28 (0%)	5,80 (0,31; 107,76)	0,2384	0,09 (-0,02; 0,20)	= 0,1163	-
Zapalenie błony śluzowej	3/34 (9%)	0/28 (0%)	5,80 (0,31; 107,76)	0,2384	0,09 (-0,02; 0,20)	0,1163	-
Wysypka	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90)	0,3525	0,06 (-0,04; 0,16)	0,2375	-
Neuropatia obwodowa	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90)	0,3525	0,06 (-0,04; 0,16)	0,2375	-
Nadwrażliwość	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90)	0,3525	0,06 (-0,04; 0,16)	0,2375	-

Oznaczenia: Wyniki istotne statystycznie (IS) oznaczono czcionką **bold**. Kolorem **czerwonym** oznaczono wyniki na niekorzyść ocenianej interwencji.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4 oraz neutropenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie CET+FOLFOX w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 26. Szczególne kategorie AEs w 3/4 stopniu nasilenia w populacji KRASwt na podstawie CECOG (Ocvirk 2010).

AE	CET+FOLFOX, n/N (%*)	CET+FOLFIRI, n/N (%*)	RR (95% CI)*	P dla RR	RD (95% CI)*	P dla RD
Reakcje skórne	6/34 (18%)	1/28 (4%)	4,94 (0,63; 38,65)	0,1280	0,14 (0,00; 0,29)	0,0578
Wysypka trądzikopodobna	5/34 (15%)	1/28 (4%)	4,12 (0,51; 33,22)	0,1840	0,11 (-0,03; 0,25)	0,1124
Reakcje związane z wlewem	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90)	0,3525	0,06 (-0,04; 0,16)	0,2375
Alergia / anafilaksja	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90)	0,3525	0,06 (-0,04; 0,16)	0,2375

Oznaczenia: Wyniki istotne statystycznie (IS) oznaczono czcionką **bold**.

W przypadku szczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 nasilenia nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

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

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

URPL

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z dnia 21 listopada 2013 kierowany do fachowego personelu medycznego dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) typu dzikiego przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux (cetuksymab). W komunikacie wskazano, że:

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux wymagane jest potwierdzenie braku mutacji genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS). Status mutacji genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanej metody badania.
- Stwierdzenie braku mutacji w eksonie 2 genu KRAS (typ dziki), było już wcześniej warunkiem rozpoczęcia leczenia produktem Erbitux, ale dodatkowo dane wskazują, że brak mutacji genów RAS, jak zdefiniowano powyżej, jest warunkiem skuteczności działania produktu Erbitux.
- Wykazano krótszy całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS), krótszy czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) i niższy obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) u pacjentów z mutacjami genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS), którzy otrzymywali Erbitux w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX4, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi sam schemat FOLFOX4.
- Przeciwwskazanie do stosowania produktu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę (np. FOLFOX4) dotyczy obecnie wszystkich pacjentów z mCRC z mutacją genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) lub z nieznanym statusem genów RAS [URPL 2013].

W oparciu o ww. komunikat zaktualizowano informacje o produkcie Erbitux. Należy mieć jednak na uwadze, że 3 i 4 z ww. podpunktów odnosi się do populacji innej niż wnioskowana (tj. do pacjentów z mutacjami RAS w eksonach 2, 3 i 4).

EMA

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje, że do najczęściej zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych (odnotowanych u więcej niż 1/10 pacjentów) w wyniku stosowania leku Erbitux należą reakcje skórne (np. wysypka), hipomagnezemia, łagodne lub umiarkowane AEs związane z wlewem (takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub trudności z oddychaniem), a także zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Skórne zdarzenia niepożądane odnotowano u więcej niż 80% pacjentów. Dodatkowo, na stronie zaznaczono, że lek Erbitux nie powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacjami genu RAS lub nieznanym statusem genu RAS [EMA 2020].

Dodatkowo, na stronie internetowej EMA, w bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), w dokumencie „Minutes of the meeting on 3-6 February 2014” odnaleziono informacje dotyczące metaanalizy, sygnalizującej o wzroście AEs prowadzących do zgonu po podaniu leku Erbitux wśród pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, u których stosowano terapię anty-EGFR. W dokumencie wspomniano jednak, że metaanaliza miała pewne ograniczenia, zaś informacja o AEs została już dołączona do informacji o produkcie. Zalecono również dalsze obserwacje pacjentów przyjmujących cetuksymab pod kątem zdarzeń niepożądanych [PRAC 2020].

FDA

Na stronie Food and Drug Administration (FDA) w dokumencie „Highlights Of Prescribing Information” dotyczącym produktu Erbitux podano, że u pacjentów nim leczonych mogą wystąpić ciężkie (serious) lub prowadzące do zgonu (fatal) AEs związane z wlewem. W związku z tym, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem zalecane jest niezwłoczne przerwanie podawania leku Erbitux [FDA 2020].

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 30 września 2019 r.) odnotowano łącznie 14118 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 10197 przypadków ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1533 zgonów, które wystąpiły po podaniu leku Erbitux. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 4108; 29,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3377; 23,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2839; 20,1%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 2158; 15,3%) urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2108; 14,9%), AEs wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 1891; 13,4%), zaburzenia układu nerwowego (n = 1721; 12,2%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1578; 11,2%) [FDA 2020a].

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w porównaniu do wybranego komparatora – panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności schematu CET+FOLFOX z PAN+FOLFOX w analizowanym wskazaniu. Z tego względu wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie ww. interwencji, którego wiarygodność jest bardziej ograniczona niż porównań bezpośrednich, co wynika z charakteru tej metody. Porównanie pośrednie bazuje na wynikach 3 badań RCT: dwóch dla CET+FOLFOX (OPUS, TAILOR) oraz jednego dla PAN+FOLFOX (PRIME), które analitycy Agencji uznali za główne porównanie.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono również jedno opracowanie wtórne Huxley 2017, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów zawierających cetuksymab i panitumumab w ramach metaanalizy sieciowej. Do przeglądu włączono jedno badanie, w którym porównano CET+FOLFOX vs FOLFOX (OPUS) oraz dwa badania oceniające PAN+FOLFOX (PRIME oraz PEAK). Natomiast podkreślenia wymaga fakt, że w badaniu PEAK komparatorem był bewacyzumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX, który w analizowanej sytuacji nie stanowi technologii alternatywnej dla CET+FOLFOX. W związku z tym, pomimo uwzględnienia w sieci badania PEAK, wyniki porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX definiowane były jedynie przez badania OPUS oraz PRIME, które zostały włączone do przeglądu i metaanalizy wnioskodawcy. Ponadto wnioskodawca włączył badanie TAILOR, które zostało opublikowane w 2018 roku, a więc nie mogło zostać uwzględnione we wcześniej opublikowanym przeglądzie Huxley 2017.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego było generalnie podobne. Główną kwestią w odniesieniu do jakości było to, że obecnie dostępne dane zarówno dla cetuksymabu, jak i panitumumabu pochodzą tylko z podgrupy populacji ITT. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały interakcję terapeutyczną dla inhibitorów RAS i EGFR, czyli skuteczność odnotowano dla węższej populacji niż uczestnicząca w dotychczasowych próbach, co jest spowodowane uwarunkowaniem odpowiedzi na leczenie czynnikami biologicznymi (występowanie określonych mutacji). Obecnie dostępne dane dotyczące skuteczności terapii u osób z mCRC RASwt pochodzą z analiz podgrup z populacji ITT biorących udział w badaniach, jednak należy zauważyć, że w oparciu o te dane EMA zarejestrowała wskazanie dla produktu leczniczego Erbitux.

Mimo to nadal w mocy pozostają ograniczenia związane z interpretacją danych z podgrup, na co wskazują również autorzy opracowania Huxley 2017. Wskazują oni, że biorąc pod uwagę wykorzystanie danych z podgrup, wszystkie porównania przeprowadzono bez zabezpieczenia przez stratyfikację / randomizację. Zamiast tego przydział do podgrup oparto na analizie RAS próbek guza od uczestników badania KRAS WT na eksonie 2; wskaźnik stwierdzenia RAS wyniósł 61%, minimalizując możliwość wystąpienia znacznych błędów w ustalaniu (brakujące dane wynikały głównie z niedostępnych próbek guza lub niejednoznacznych wyników testu RAS). Ponadto, chociaż spodziewano się braku równowagi w wyjściowych cechach między grupami, nie zaobserwowano żadnych większych różnic, minimalizując możliwość błędu selekcji. Ze względu na retrospektywny charakter analizy RAS do analizy była dostępna niewielka liczba próbek, co zmniejszyło moc badań aby pokazać znaczenie statystyczne różnic.

Analizowane punkty końcowe, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa, są adekwatne dla ocenianego problemu zdrowotnego, jednak nie oceniano jakości życia, która jest istotna w kontekście intensywnego leczenia przeciwnowotworowego.

W przypadku metaanalizy zastosowano model efektów stałych, co zostało odpowiednio uzasadnione przez wnioskodawcę i jest zgodne z wytycznymi. Takie samo podejście przyjęli autorzy przeglądu Huxley 2017. Wnioski z analizy wnioskodawcy i przeglądu Huxley 2017 są zbieżne. Szczegółowe wyniki opracowania Huxley przedstawiono w AKL wnioskodawcy w Rozdziale 3.

Wyniki porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wskazują na porównywalną skuteczność tych interwencji, przy różnicach w profilu bezpieczeństwa dot.: neutropenii ≥ 3 stopnia (na niekorzyść ocenianej interwencji) i zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia (na korzyść ocenianej interwencji) w populacji RASwt oraz neutropenii ≥ 3 stopnia (na niekorzyść ocenianej interwencji) oraz zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia i zapalenia błony śluzowej ≥ 3 stopniu nasilenia (na korzyść ocenianej interwencji) w szerszej populacji.

Dodatkowo przedstawiono wyniki dwóch badań RCT CECOG i CELIM bezpośrednio porównujących schemat CET+FOLFOX ze schematem CET+FOLFIRI, który w analizowanej sytuacji stanowi komparator dodatkowy. W zakresie skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami, natomiast w zakresie bezpieczeństwa wykazano jedynie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji dot. jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 i neutropenii.

Wnioskodawca nie włączył do analizy klinicznej badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania cetuksymabu (produkty lecznicze Erbitux) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego.

Porównywane interwencje

Cetuksymab + FOLFOX vs panitumumab + FOLFOX.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

25 tygodni (dożywotni horyzont czasowy).

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy o długości nie przekraczającej 1 roku, koszty nie podlegały dyskontowaniu.

Model

W analizie wykorzystano model ekonomiczny wykonany w programie Microsoft Excel 2010. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie zaawansowanego raka jelita grubego w przypadku zastosowania u pacjenta leczenia z wykorzystaniem terapii skojarzonej cetuksymabem lub panitumumabem i chemioterapią w schemacie FOLFOX, przeliczenie tych kosztów na cykle terapii (14 dniowe), a następnie przemnożenie przez ilość cykli leczenia uwzględnionych w modelu (12,5).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Aktualnie produkty leczniczego Erbitux (cetuksymab) są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. W ramach tego programu możliwe jest zastosowanie cetuksymabu:

- w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI,
- w trzeciej linii leczenia choroby zaawansowanej, w monoterapii.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych o leczenie pierwszej linii, w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFOX.

Koszty*Koszty leczenia celowanego (CET i PAN)*

W poniższej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące kosztów jednostkowych leków celowanych.

Tabela 27. Warunki refundacji produktów leczniczych Erbitux oraz Vectibix (MZ 18/02/2020).

Kategoria	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto (Limit finansowania)
Erbitux, 1 fiol. a 100 ml	3 545,00 zł	3 828,60 zł	4 020,03 zł
Erbitux, 1 fiol. a 20 ml	709,00 zł	765,72 zł	804,01 zł
Vectibix, 1. fiol a 20 ml	4 800,00 zł	5 184,00 zł	5 443,20 zł
Vectibix, 1 fiol. a 5 ml	1 200,00 zł	1 296,00 zł	1 360,80 zł

Ceny podawane na Obwieszczeniu MZ nie uwzględniają ewentualnego instrumentu dzielenia ryzyka. Aby go uwzględnić w analizie, cenę opakowania jednostkowego leku Vectibix wyznaczono na podstawie danych NFZ DGL za okres 04.2018-03.2019 (DGL 28/06/2019).

Tabela 28. Obliczenie średniej ceny za miligram panitumumabu na podstawie danych DGL NFZ.

Opakowanie	Kwota refundacji za okres 04.2018-03.2019	Ilość zrefundowanych opakowań za okres 04.2018-03.2019	Średnia cena refundacji opakowania jednostkowego	Średnia cena za miligram substancji	Ważona średnia cena za miligram substancji
Vectibix, 1. fiol a 20 ml	33 562 294 zł	6 997	4 797,00 zł	11,992 zł	11,991 zł
Vectibix, 1 fiol. a 5 ml	15 877 172 zł	13 243	1 198,88 zł	11,989 zł	

W wariantcie podstawowym przyjęto obliczoną powyżej cenę za miligram równą **11,99 zł**.

W wariantcie bez uwzględnienia RSS wnioskodawca przyjął wnioskowane ceny,

Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl leczenia

W przypadku leczenia cetuksymabem możliwe do zastosowania są dwa schematy dawkowania: w trybie 7-dniowym, w którym lek celowany podawany jest raz na tydzień (w takim przypadku chemioterapia podawana jest jednocześnie z co drugim podaniem cetuksymabu) oraz w trybie 14-dniowym, w którym zarówno cetuksymab, jak i chemioterapia skojarzona podawana jest pacjentowi raz na dwa tygodnie.

Argumentując, że założenie jest spójne z opinią prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego przedstawioną w ramach AWA dotyczącej wniosku refundacyjnego dla panitumumabu (AWA Vectibix 2019), w której prof. Krzakowskiego uznał, że większość chorych powinna otrzymywać cetuksymab w rytmie 2-tygodniowym, zaś ewentualne wykorzystanie rytmu 7-dniowego jest związane wyłącznie z uwarunkowaniami rozliczeniowymi i nie ma uzasadnienia klinicznego.

Przyjęte w analizie dawkowanie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Dawkowanie leków wykorzystane w analizie (analiza podstawowa).

Lek	Dawkowanie	Dawka na podanie*	Koszt za miligram	Koszt na cykl 14-dniowy
Cetuksymab	500 mg/m ² , podanie raz na dwa tygodnie	Cykl 14-dniowy 920 mg		***
	Pierwsza dawka nasycająca: 400 mg/m ² , następnie 250 mg/m ² podawane raz na tydzień	Cykl 7-dniowy Pierwsza dawka: 736 mg Kolejne dawki: 460 mg Cykl 14-dniowy Pierwszy cykl: 1 196 mg Kolejne: 920 mg	***	Pierwszy cykl: *** Kolejne: ***
Panitumumab	6 mg/kg, podanie raz na dwa tygodnie	Cykl 14-dniowy 448 mg	11,99 zł	5 375 zł

** cena uwzględniająca RSS

Na podstawie przyjętych cen za miligram oraz dawkowania poszczególnych substancji wyznaczono koszty leczenia w przeliczeniu na 14-dniowy cykl. W analizie podstawowej uwzględniono koszty wyłącznie podanej liczby miligramów substancji czynnych.

Koszty skojarzonej chemioterapii

Szczegółowe koszty skojarzonej chemioterapii przedstawiono w AE wnioskodawcy, natomiast podsumowanie zawarto w tabeli znajdującej się na końcu rozdziału.

Wyznaczony koszt lekowy skojarzonej chemioterapii nie stanowi kosztu różniącego w analizie, gdyż zarówno cetuksymab, jak i panitumumab podawane są w skojarzeniu ze schematem FOLFOX. Niemniej wpływa on na całkowity koszt leczenia w obu ramionach.

Koszty diagnostyki, kwalifikacji oraz monitorowania w programie lekowym

Koszty diagnostyki oraz monitorowania w programach lekowych rozliczane są w ramach rocznych ryczałtów diagnostycznych. Dla programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego kwota ryczałtu wynosi **3 579,50 zł** rocznie (DGL 50/2020). Jako, że obie porównywane interwencje byłyby rozliczne w ramach tego programu, koszt ten naliczono w obu porównywanych ramionach.

Horyzont czasowy analizy przyjęty przez wnioskodawcę wynosi 25 tygodni lub analogicznie 12,5 cykli 14-dniowych. W przeliczeniu na 14-dniowy cykl leczenia koszt diagnostyki oraz monitorowania wynosi **137,20 zł**. Dodatkowo w obu ramionach modelu doliczono koszty związane z oznaczeniem mutacji genetycznej. Koszt pojedynczego badania przeprowadzanego w ramach kwalifikacji do leczenia przyjęto za równy **649 zł** (cena świadczenia „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” - DSOZ 97/2020).

Koszty podania leków

Wlewy leków celowanych oraz chemioterapii w ramach schematu FOLFOX rozliczono w ramach świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o koszcie **486,72 zł** (DGL 50/2020). Chemioterapia podawana w ramach schematu FOLFOX wymaga dwóch dni pobytu w szpitalu (wlew ciągły przez 2 doby), dlatego też każdorazowe jej podanie rozliczono naliczając podwójnie powyższe świadczenie. Oznacza to, że na każdy 14-dniowy cykl leczenia koszt podania oszacowano na **973,44 zł**.

W przypadku 7-dniowego schematu dawkowania cetuksymabu, koszt podania wyłącznie cetuksymabu (tj. w cyklach bez jednoczesnego podania chemioterapii) oszacowano na **486,72 zł** (jeden dzień hospitalizacji), zaś koszt podania zarówno cetuksymabu, jak i chemioterapii na **973,44 zł**. Koszt podania w przeliczeniu na 14-dniowy cykl w przypadku tego schematu dawkowania oszacowano na **1 460,16 zł**.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Wnioskodawca zdecydował się nie uwzględniać w analizie podstawowej kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych. Wykazana w ramach analizy klinicznej dla porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX istotna statystycznie różnica w częstości występowania neutropenii i zmęczenia w stopniu nasilenia 3 lub 4 (OR wyniósł odpowiednio 1,80 [95% CI: 1,07-3,01] oraz 0,32 [95% CI: 0,10-0,91]) wnioskodawca przypisuje wynikom badania TAILOR. Wnioskodawca stwierdza, że „przyczyna odnotowania zwiększonego ryzyka neutropenii w badaniu TAILOR nie jest do końca jasna, zważywszy na fakt, że w pozostałych badaniach ryzyko jej wystąpienia było podobne między analizowanymi grupami, a sama neutropenia nie jest wskazywana jako zdarzenie niepożądane charakterystyczne dla terapii anty-EGFR. Szczegółową dyskusję dotyczącą profili bezpieczeństwa porównywanych terapii z uwzględnieniem kwestii związanych z porównaniem pośrednim przedstawiono w AKL Erbitux 2020. Wobec wspomnianych niepewności, zdecydowano się odstąpić od uwzględniania kosztów zdarzeń niepożądanych w wariacie podstawowym analizy ekonomicznej.”

Poniżej wyliczone koszty leczenia AE wnioskodawca uwzględnił w analizie wrażliwości (uwzględniono koszty dwóch ww. zdarzeń niepożądanych w obu porównanych ramionach).

Jednostkowy koszt leczenia neutropenii wnioskodawca oszacował na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX (AWA Vectibix 2017) – **1 382,04 zł**. Koszt jednostkowy leczenia zmęczenia oszacowano na **40 zł**, przyjmując, że w przypadku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u pacjenta odbędzie on pojedynczą konsultację lekarską (rozliczaną w ramach świadczenia „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu”; wartość punktowa świadczenia na podstawie DSOZ 25/2020).

Częstotliwość neutropenii w stopni 3 lub 4 w ramieniu CET+FOLFOX oszacowano na 61,9%, zaś zmęczenia na 12,9% (Qin 2018 / badanie TAILOR). W ramieniu PAN+FOLFOX, korzystając z wyznaczonego w porównaniu pośrednim ilorazu szans, częstości te oszacowano na odpowiednio: neutropenia - 47,4% (OR = 1,80) i zmęczenie – 31,6% (OR = 0,32).

Łącznie koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu CET+FOLFOX oszacowano na **860,64 zł**, zaś w ramieniu PAN+FOLFOX na **668,30 zł**. Wykorzystane w oszacowaniu dane podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 30. Podsumowanie kosztów zdarzeń niepożądanych (analiza wrażliwości).

Interwencja	Koszt jednostkowy zdarzenia niepożądanego	Iloraz szans względem CET+FOLFOX	Częstotliwość występowania	Koszt ważony zdarzenia niepożądanego
Neutropenia (st. ≥3)				
CET+FOLFOX	1 382,04 zł	nd.	61,9%	855,48 zł
PAN+FOLFOX		1,80	47,4%	655,64 zł
Zmęczenie (st. ≥3)				
CET+FOLFOX	40,00 zł	nd.	12,9%	5,16 zł
PAN+FOLFOX		0,32	31,6%	12,66 zł

Horyzont

Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy równy 25 tygodni, w którym założył ciągłą terapię CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX. Długość horyzontu czasowego została oparta o przeciętny czas trwania leczenia. W badaniu TAILOR (Qin 2018) mediana czasu trwania leczenia cetuksymabem wyniosła 32 tygodnie, zaś w badaniu OPUS (Bokemeyer 2011) – 25 tygodni (podgrupa pacjentów z KRAS/BRAF typu dzikiego). Dla panitumumabu informacje na temat średniej liczby cykli terapii przyjęto na podstawie informacji zawartych w analizie weryfikacyjnej Agencji dla terapii PAN+FOLFOX z 2017 roku (AWA Vectibix 2017). Średni czas trwania leczenia oszacowano na 12,42 cykli (24,84 tygodni). Wartość tę zaokrąglono na potrzeby analizy do 25 tygodni, zrównując ją tym samym z wartością dla terapii CET+FOLFOX z badania OPUS, którą przyjęto w analizie.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki dostępne w ramach programu lekowego oraz minimalne wydatki pacjentów wnioskodawca uznał przyjętą perspektywę analizy za równoważną perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Podsumowanie parametrów modelu

Poniższa tabela zawiera tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów modelu farmakoekonomicznego. Podane wartości dotyczą analizy podstawowej.

Tabela 31. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło
Parametry ogólne		
Horyzont czasowy	25 tygodni	Założenie własne wnioskodawcy (dożywotni horyzont czasowy)
Koszty za miligram substancji czynnych		
Panitumumab	11,99 zł	DGL 28/06/2019
5-fluorouracyl	0,013 zł	DGL 01/07/2020
Oksaliplatyna	0,43 zł	DGL 01/07/2020
Folinian wapniowy	0,15 zł	DGL 01/07/2020
Koszt na cykl 14-dniowy		
Schemat FOLFOX	229 zł	DGL 01/07/2020
Koszt cetuksymabu		
Cena za opakowanie Erbitux, 1 fiol. a 100 ml		Dane wnioskodawcy
Cena za opakowanie Erbitux, 1 fiol. a 20 ml		Dane wnioskodawcy
Pozostałe koszty		
Koszt za dzień hospitalizacji	486,72 zł	DGL 50/2020
Ilość dni hospitalizacji na podanie chemioterapii FOLFOX	2	Założenie własne wnioskodawcy
Ilość dni hospitalizacji na podanie wyłącznie leku celowanego	1	Założenie własne wnioskodawcy
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	3 579,50 zł	DGL 50/2020

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zestawienie kosztów porównywanych interwencji w przeliczeniu na jedną pacjentoterapię przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zestawienie kosztów porównywanych interwencji.

Kategoria kosztów		CET+FOLFOX	PAN+FOLFOX	Inkrementalne	Zmiana
Koszt leku	Z RSS		67 181 zł		
	Bez RSS				
Koszt chemioterapii		2 858 zł		0 zł	0,0%
Koszt podania					

Koszt diagnostyki		2 364 zł		0 zł	0,0%
Całkowity koszt	Z RSS	[redacted]	84 571 zł	[redacted]	[redacted]
	Bez RSS	[redacted]		[redacted]	[redacted]

Wariant z RSS

Całkowite koszty porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [redacted] [z RSS] (CET+FOLFOX) i **84,6 tys. zł** (PAN+FOLFOX). Niższe wydatki dla płatnika (w wariantcie z RSS) są związane z niższym kosztem cetuksymabu (przy uwzględnieniu RSS) za cykl leczenia. Jednocześnie, ze względu na częstsze podania leku u [redacted] pacjentów przyjmujących cetuksymab w schemacie 7-dniowym, koszty podania wzrastają o [redacted]. Całkowita oszczędność inkrementalna płatnika w przypadku leczenia pacjenta z wykorzystaniem cetuksymabu (uwzględniając RSS) zamiast panitumumabu wynosi [redacted].

Wariant bez RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla cetuksymabu koszty refundacji wzrastają do [redacted] (z kwoty [redacted] przy uwzględnieniu RSS). Całkowite koszty terapii CET+FOLFOX wynoszą w tym wariantcie [redacted] i są wyższe od kosztów komparatora o [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca obliczył cenę progową (maksymalną) na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, określoną jako wartość ceny zbytu netto cetuksymabu, przy której koszty porównywanych terapii są sobie równe.

Wnioskodawca przyjął, że cena poszczególnych opakowań będzie ustalana na podstawie proporcji ilości substancji w danym opakowaniu (przyjęto identyczne ceny za miligram substancji w obu opakowaniach).

Wyliczone przez wnioskodawcę ceny zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy progowej – ceny maksymalne (progowe) produktów Erbitux

Opakowanie	Cena zbytu netto		Hurtowa cena zbytu brutto	
	Cena wnioskowana	Cena progowa/ maksymalna	Cena wnioskowana	Cena progowa/ maksymalna
Erbitux, 1 fiol. a 100 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Erbitux, 1 fiol. a 20 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ceny maksymalne są wyższe od zaproponowanych przez wnioskodawcę cen uwzględniających RSS oraz niższe od limitów finansowania (zgodnie z Obwieszczeniem MZ).

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem (PAN+FOLFOX) nie odnaleziono badania RCT, w którym dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy technologiami (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX). Ceny zbytu netto dla proponowanej interwencji zgodne z art. 13 ustawy o refundacji stanowią ceny progowe (maksymalne) przedstawione w tabeli powyżej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając poszczególne czynniki, mające wpływ na wyniki końcowe. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 34. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
1 a/b					
2	Koszt panitumumabu na podstawie Obwieszczenia MZ	11,99 zł/mg	-	13,61 zł/mg	MZ 18/02/2020
3	Uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych	Brak uwzględnienia kosztów zdarzeń niepożądanych	-	Uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych	Założenie własne wnioskodawcy
4 a/b					
5					

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ) w wariancie z RSS i bez RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Scenariusz	Koszty CET+FOLFOX	Koszty PAN+FOLFOX	Różnica kosztów	Zmiana względem analizy podstawowej	Koszty refundacji CET	Cena maksymalna netto Erbitux 100 ml	Cena maksymalna netto Erbitux 20 ml
Wariant z RSS							
Podstawowy		84 571 zł		-			
1a		84 571 zł		14,6%			
1b		84 571 zł		-58,2%			
2		93 629 zł		174,6%			
3		85 239 zł		-3,7%			
4a		77 527 zł		5,5%			
4b		91 620 zł		-7,6%			
5		92 066 zł		73,9%			
Wariant bez RSS							
Podstawowy		84 571 zł		-			
1a		84 571 zł		-3,2%			
1b		84 571 zł		12,7%			
2		93 629 zł		-34,7%			
3		85 239 zł		0,7%			
4a		77 527 zł		-14,8%			
4b		91 620 zł		15,4%			
5		92 066 zł		-7,5%			

Poprzez sufiks „a” oznaczono wariant minimalny danego scenariusza, zaś poprzez „b” wariant maksymalny.

Wariant z RSS

Minimalną różnicę kosztów uzyskano przy założeniu maksymalnego odsetka pacjentów stosujących cetuksymab w schemacie 7-dniowym (scenariusz 1b). Znaczna zmienność w tym scenariuszu wynika z faktu, że schemat dawkowania 7-dniowy wiąże się z dodatkowymi kosztami podania, a także nieznacznie wyższymi kosztami lekowymi cetuksymabu, ze względu na wyższą dawkę w pierwszym 14-dniowym cyklu leczenia (650 mg, w pozostałych cyklach 500 mg).

W pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości zaobserwowana zmienność jest znacząco niższa i nie powoduje zmian w wynikach inkrementalnych większych niż [redacted]. Jak wspomniano powyżej, znaczący wpływ na wyniki analizy ma częstotliwość dawkowania cetuksymabu [redacted]

Wariant bez RSS

Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zmienił wniosku z analizy podstawowej (bez RSS). W scenariuszu numer 2, w którym przyjęto ceny panitumumabu na podstawie Obwieszczenia MZ, dodatkowy koszt inkrementalny dla płatnika wyniósł [redacted]

W scenariuszu podstawowym inkrementalne koszty lekowe stanowią ponad [redacted] całkowitych kosztów inkrementalnych. Z tego powodu scenariusze analizy wrażliwości, w których testowano parametry niemające wpływu na koszty lekowe (np. uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych) nie mają znaczącego wpływu na wyniki analizy. Z drugiej strony, w scenariuszu 4, w którym modyfikowano charakterystykę populacji docelowej (średnia waga, powierzchnia ciała pacjenta), które mają bezpośredni wpływ na dawkowanie leków, zaobserwowano znaczne zmiany w wartości kosztów inkrementalnych w zakresie około 15% różnicy względem scenariusza podstawowego.

Uwzględnienie kosztów niewykorzystanych części substancji czynnych (scenariusz 5) prowadziło do zmniejszenia inkrementalnych kosztów o 7,5% względem analizy podstawowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?/TAK	Główny komparator został wybrany prawidłowi. W AE nie odniesiono się w żaden sposób do dodatkowego komparatora uwzględnionego w AKL i BIA – tj. CET+FOLFIRI.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	-	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	-	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Koszty

Wnioskodawca dokonał kalkulacji kosztów w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania cetuksymabu oraz panitumumabu, koszty skojarzonej chemioterapii w schemacie FOLFOX i koszty diagnostyki i monitorowania w programie.

Koszt cetuksymabu w wariantcie bez RSS [redacted] a w wariantcie z RSS [redacted]. Natomiast koszt panitumumabu (cena opakowania jednostkowego leku Vectibix) została wyznaczona na podstawie danych NFZ DGL za okres 04.2018-03.2019 r. (DGL 28/06/2019) zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

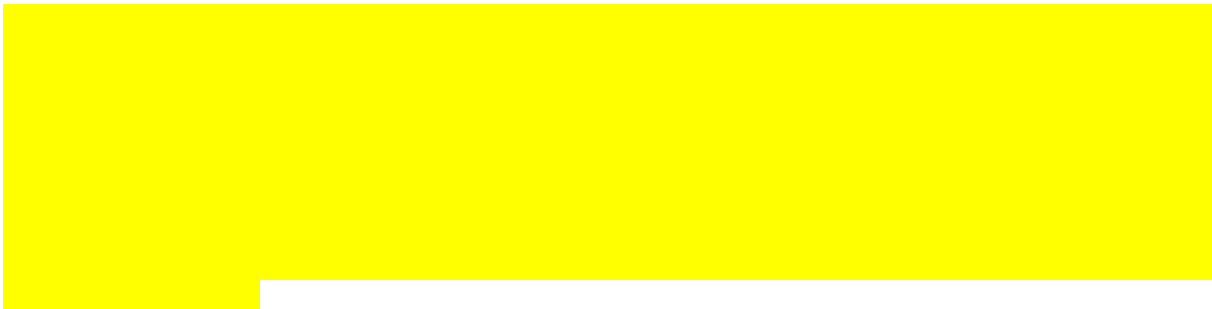
- **Pominięcie kosztów zdarzeń niepożądanych**

„Przeprowadzone w ramach analizy klinicznej (AKL Erbitux 2020) porównanie pośrednie bezpieczeństwa schematów CET+FOLFOX i PAN+FOLFOX wykazało istotne statystycznie różnice w częstości występowania dwóch zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. lub 4. pomiędzy porównywanymi terapiami: neutropenii oraz zmęczenia. Za główne źródło tych różnic uznano badanie TAILOR (Qin 2018). Przyczyna odnotowania zwiększonego ryzyka neutropenii w badaniu TAILOR nie jest do końca jasna, zważywszy na fakt, że w pozostałych badaniach ryzyko jej wystąpienia było podobne między analizowanymi grupami, a sama neutropenia nie jest wskazywana jako zdarzenie niepożądane charakterystyczne dla terapii anty-EGFR.

Szczegółową dyskusję dotyczącą profili bezpieczeństwa porównywanych terapii z uwzględnieniem kwestii związanych z porównaniem pośrednim przedstawiono w AKL Erbitux 2020.

Należy jednak podkreślić, że nieuwzględnienie kosztów leczenia tych zdarzeń w analizie podstawowej ma niewielki wpływ na koszty całkowite porównywanych technologii, co przetestowano w ramach analizy wrażliwości. W szczególności ich uwzględnienie nie zmieniłoby wnioskowania analizy oraz nie miałyby znacznego wpływu na wyniki inkrementalne, czy też wyznaczone ceny progowe dla leku Erbitux.”

- **Udział schematów dawkowania cetuksymabu**



5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów wpływających na wiarygodność modelu.

Wnioskodawca w ramach walidacji konwergencji przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych. W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów wnioskodawca odnalazł cztery analizy ekonomiczne: Bai 2019, Wang 2019, Tikhonova 2018 oraz Huxley 2017, a także dodatkowo - 5 rekomendacji refundacyjnych zagranicznych agencji (AWMSG, CADTH, NICE, PBAC, SMC).

Szczegółowy opis odnalezionych publikacji przedstawiono w AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca włączył do analizy dwie publikacje (Tikhonova 2018 oraz Huxley 2017). Obydwie dotyczyły porównania CET+FOLFOX z PAN+FOLFOX.

Obie analizy oparto na modelu Markowa o dożywotnim horyzoncie czasowym, w którym pacjenci poddawani byli kolejnym liniom leczenia zaawansowanego. Porównywanymi interwencjami było zastosowanie w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej cetuksymabu bądź panitumumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX.

W analizie Tikhonova 2018 CET+FOLFOX był interwencją tańszą (312 tys. zł vs. 327 tys. zł w przypadku PAN+FOLFOX), ale i mniej skuteczną (1,67 QALY vs. 1,86 QALY w ramieniu komparatora). Same koszty refundacji cetuksymabu oszacowano na 148 tys. zł, zaś panitumumabu na 132 tys. zł.

Wyniki analizy Huxley 2017 są odwrotne: CET+FOLFOX jest w niej interwencją droższą (335 tys. zł vs. 305 tys. zł), ale i skuteczniejszą (generującą 1,61 QALY w stosunku do 1,41 QALY w ramieniu komparatora). Koszty refundacji leków celowanych w pierwszej linii oszacowano w niej na 149 tys. zł (cetuksymab) oraz 135 tys. zł (panitumumab).

Wnioskodawca argumentuje, iż



W obu analizach koszty refundacji cetuksymabu w pierwszej linii leczenia są wyższe od kosztów panitumumabu (Tikhonova 2018: 148 vs. 132 tys. zł; Huxley 2017: 149 vs. 135 tys. zł). Jest to zbieżne z wynikiem analizy w wariancie bez uwzględnienia RSS, w którym przyjęto również cenę panitumumabu na poziomie obecnie obowiązujących limitów finansowania (wariant 2 analizy wrażliwości), w której koszt refundacji cetuksymabu oszacowano na [redacted], zaś panitumumabu na 76 tys. zł.

W żadnej z odnalezionych analiz/rekomendacji refundacyjnych nie porównywano leczenia CET+FOLFOX z PAN+FOLFOX. W większości analiz przyjęto technikę analizy kosztów-użyteczności, co wynika z doboru komparatorów (w większości były to schematy chemioterapii FOLFOX/FOLFIRI lub bewacyzumab + FOLFIRI).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania cetuksymabu (produkty lecznicze Erbitux) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego.

W modelu przyjęto horyzont czasowy odpowiadający przeciętnej długości terapii pierwszej linii z zastosowaniem porównywanych interwencji (25 tygodni). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W wariantcie z uwzględnieniem RSS dla cetuksymabu całkowite koszty porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [redacted] (CET+FOLFOX) i **84,6 tys. zł** (PAN+FOLFOX). Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla cetuksymabu całkowite koszty terapii CET+FOLFOX wynoszą [redacted] i są wyższe od kosztów komparatora o [redacted].

Wyliczone przez wnioskodawcę ceny progowe (maksymalne) są wyższe od zaproponowanych przez wnioskodawcę cen uwzględniających RSS oraz niższe od limitów finansowania (zgodnie z Obwieszczeniem MZ).

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem (PAN+FOLFOX) nie odnaleziono badania RCT, w którym dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy technologiami (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu cetuksymab (Erbitux) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (folinian wapnia, oksaliplatyna, fluorouracyl) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18-C 20)”.

Perspektywa

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego wprowadzenia zmian.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono 1 stycznia 2021 roku. W związku z powyższym horyzont czasowy analizy obejmował pełne lata kalendarzowe 2021-2023.

Scenariusze

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, obrazujący stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie, z którym produkt leczniczy Erbitux nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach skojarzenia z FOLFOX, a chorzy z populacji docelowej otrzymują opcje terapeutyczne obecnie refundowane w ramach świadczeń gwarantowanych – panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX, cetuksymab w skojarzeniu z FOLFIRI, lub też leczenie wyłącznie z wykorzystaniem chemioterapii FOLFOX/FOLFIRI,
- nowy, odpowiadający sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Erbitux. W scenariuszu nowym CET+FOLFOX przejmie część udziałów przypisanych w scenariuszu istniejącym terapii PAN+FOLFOX, nie mając jednocześnie wpływu na udziały pozostałych terapii.

Analizę scenariuszową przeprowadzono w trzech wariantach:

- najbardziej prawdopodobnym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Obecnie produkt leczniczy Erbitux (cetuksymab) jest finansowany systemowo ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” (MZ 18/02/2020). W ramach tego programu możliwe jest zastosowanie cetuksymabu:

- w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI,
- w trzeciej linii leczenia choroby zaawansowanej, w monoterapii.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych o leczenie pierwszej linii, w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Erbitux ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej.

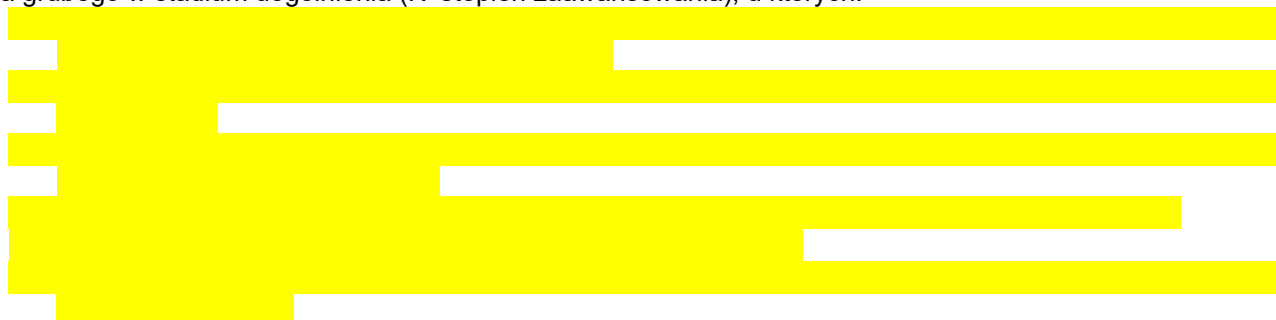
Dyskontowanie

Wnioskodawca nie przeprowadził dyskontowania kosztów uzasadniając, iż ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Zdefiniowaną populację docelową niniejszej analizy stanowią będą chorzy na histologicznie potwierdzonego raka jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania), u których:



W celu oszacowania rocznej liczebności populacji kwalifikującej się do zastosowania produktu Erbitux wykorzystano raportowaną przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN 2020) zachorowalność na nowotwory (według ICD-10):

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

Wychodząc od zachorowalności, poprzez uwzględnienie kolejno kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, oszacowano liczebność populacji docelowej:

1. W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono wszystkie istotne kryteria włączenia do leczenia cetuksymabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX. Oszacowano, iż prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego u osób dorosłych w 2021 roku wynosi 20 435 przypadków. Liczbę tą przyjęto, jako podstawę dalszych obliczeń populacji docelowej.

2. W kolejnym etapie uwzględniono chorych, u których rak jelita grubego jest diagnozowany w stadium uogólnionym oraz chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego CRC (ang. colorectal cancer) we wcześniejszych stadiach zaawansowania, u których nastąpi wznowa uogólniona. Na podstawie przeglądu literatury przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącej załącznik do wniosku refundacyjnego dla technologii medycznej Vectibix (panitumumab) w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego, przyjęto odsetek pacjentów z CRC z rozpoznaniem w stadium uogólnienia na poziomie 24,8% (*BIA Vectibix 2017*). Liczba pacjentów z rozpoznaniem *de novo* mCRC wynosi zatem 5 062 chorych ($20\,435 \times 24,8\%$). Spośród pacjentów, którzy w momencie rozpoznania raka jelita grubego znajdują się we wczesnym/miejscowo zaawansowanym stadium CRC (75,2% nowych rozpoznań), uwzględniono następnie odsetek pacjentów, u których nastąpi progresja do stadium uogólnionego, wykorzystując dane z analizy *Tappenden 2007*, wykonanej na zlecenie NICE, mającej na celu ocenę stosowania bewacyzumabu oraz cetuksymabu w leczeniu mCRC. Zgodnie z jej wynikami, odsetek pacjentów, u których wystąpi wznowa uogólniona wynosi 31,2%. Liczba pacjentów, u których zatem nastąpi uogólniony nawrót CRC, wynosi 4 793 chorych ($20\,435 \times 75,2\% \times 31,2\%$). Łączna liczba pacjentów w stadium mCRC, wynosi zatem 9 855 chorych.

3. W kolejnym etapie oszacowania wielkości populacji docelowej uwzględniono odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium uogólnionym, którzy otrzymali chemioterapię pierwszej linii. Opierając się na publikacji *Krzemieniecki 2009*, w ramach której oszacowano liczebność populacji docelowej dla bewacyzumabu

stosowanego w pierwszej linii leczenia mCRC przyjęto, że w warunkach polskich chemioterapię pierwszej linii otrzymuje 65% pacjentów z mCRC, tj. 6 405 chorych ($9\ 855 \times 65\%$).

4. W celu oszacowania odsetka pacjentów, u których diagnozowane są mutacje w genach *KRAS* i *NRAS* oraz nieobecna mutacja *BRAF V600E* w celu wykluczenia tych pacjentów Wnioskodawca wykorzystał dane z polskich ośrodków przedstawionych w publikacji *Kafatos 2017*. Liczebność populacji docelowej na tym etapie oszacowania wyniosła 3 245 pacjentów.

5. Ostatecznie, po uwzględnieniu dodatkowych kryteriów kwalifikacji do PL, liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia inhibitorami EGFR w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, oszacowano na 2 186 chorych w pierwszym roku refundacji schematu CET+FOLFOX.

6. Roczny wzrost populacji docelowej oszacowano na około 47 pacjentów (trend liniowy dopasowany do danych KRN).

7. Ostatecznie po uwzględnieniu w analizie udziałów rynkowych (patrz opis poniżej) oszacowano iż, w pierwszym roku analizy z wykorzystaniem CET+FOLFOX leczonych będzie [redacted] (szczegółowy opis oszacowania w BIA wnioskodawcy rozdział 3.3).

Udział w rynku

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 37. [redacted]

Interwencja	Udział rynkowy w 1. roku analizy	Udział rynkowy w 2. roku analizy	Udział rynkowy w 3. roku analizy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Poza wariantem podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) analizę przeprowadzono w dwóch wariantach skrajnych. Założenia tych wariantów ustalono *a priori*, przed przeprowadzeniem analizy i dotyczą one parametrów analizy mających wpływ na udziały rynkowe zajmowane przez ocenianą technologię medyczną, a także oszacowanie liczebności populacji docelowej.

- [redacted]



Koszty

Kategorie kosztów w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Kategorie kosztów leczenia uwzględnione w modelu BIA

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
Lekowe	Koszty leków celowanych (cetuksymab, panitumumab).
Skojarzona chemioterapia	Koszty terapii FOLFOX oraz FOLFIRI.
Diagnostyka i monitorowanie	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym, a także w przypadku terapii wyłącznie chemioterapią – koszty okresowej oceny skuteczności tejże.
Administracja	Koszty podania leków.
Zdarzenia niepożądane	Jedynie w analizie wrażliwości: Koszty występowania neutropenii oraz zmęczenia w 3 bądź 4 stopniu nasilenia

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ, danych sprawozdawczych DGL oraz aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020).

Szczegóły oszacowań przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Na potrzeby analizy wpływu na budżet konieczne było również dodatkowe oszacowanie kosztów schematu FOLFIRI, a także diagnostyki oraz administracji terapii wyłącznie chemioterapią FOLFOX/FOLFIRI, jako, że kosztów tych nie oszacowywano w ramach analizy ekonomicznej, która dotyczyła wyłącznie porównania CET+FOLFOX vs. PAN+FOLFOX. Szczegóły oszacowań w rozdziałach 3.7.1-3.7.5 BIA wnioskodawcy.

Tabela 39. Parametry dotyczące kosztów (w przeliczeniu na pojedynczą pacjentoterapię)

Parametry dotyczące kosztów (w przeliczeniu na pojedynczą pacjentoterapię) [zł]	
Koszt leków celowanych	CET (z RSS): [redacted] CET (bez RSS): [redacted] PAN: 67 181
Koszt skojarzonej chemioterapii	FOLFOX: 2 858 FOLFIRI: 3 675
Koszt administracji leczenia	CET+FOLFOX/FOLFIRI: [redacted] PAN+FOLFOX: 12 168 FOLFOX/FOLFIRI: 9 748
Koszt diagnostyki i monitorowania (w tym koszty kwalifikacji do leczenia)	CET/PAN+FOLFOX/FOLFIRI: 2 364 FOLFOX/FOLFIRI: 1 690

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania schematu CET+FOLFOX oszacowano na kolejno 2 186 pacjentów w pierwszym, 2 233 w drugim oraz 2 280 w trzecim roku horyzontu czasowego. [redacted]

Uwzględniając przyjęte w analizie udziały rynkowe, w pierwszym roku analizy z wykorzystaniem [redacted]

Tabela 40. Oszacowania dotyczące populacji docelowej oraz udziałów rynkowych

Parametr	I rok	II rok	III rok
Liczebność populacji docelowej (pacjentów)	2 186	2 233	2 280
Udziały rynkowe w scenariuszu nowym			
Roczny przyrost populacji docelowej			

1. Perspektywa NFZ

Wyniki analizy przedstawiono w trzech wariantach:

- wariantie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym),
- wariantie minimalnym,
- wariantie maksymalnym.

W wariantach skrajnych przyjęto alternatywne założenia dotyczące udziałów rynkowych i liczebności populacji docelowej dla cetuksymabu.

Wariant podstawowy

Wariant z RSS

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
Rok 1			
Koszty refundacji CET			
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>		0	
Koszty refundacji PAN	41,61	49,54	-7,93
Koszty chemioterapii	7,26	7,26	0,00
Koszty administracji	26,30	26,23	0,07
Koszty diag. i monit.	4,89	4,89	0,00
Razem			
Rok 2			
Koszty refundacji CET			
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>		0	
Koszty refundacji PAN	34,40	50,60	-16,19
Koszty chemioterapii	7,42	7,42	0,00
Koszty administracji	26,94	26,79	0,15
Koszty diag. i monit.	4,99	4,99	0,00
Razem			
Rok 3			
Koszty refundacji CET			
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>		0	
Koszty refundacji PAN	35,13	51,66	-16,53
Koszty chemioterapii	7,57	7,57	0,00
Koszty administracji	27,50	27,35	0,15
Koszty diag. i monit.	5,10	5,10	0,00
Razem			

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, prognozowane oszczędności dla płatnika publicznego wyniosą kolejno [] w pierwszym, [] w drugim oraz [] w trzecim roku analizy.

Struktura wydatków płatnika nie ulega istotnej zmianie, największą różnicą pomiędzy porównywanymi scenariuszami jest przeniesienie części kosztów ponoszonych przez płatnika na refundację panitumumabu na refundację cetuksymabu, co wynika z przejścia części dotychczasowych udziałów rynkowych w ramach refundacji skojarzonej ze schematem FOLFOX. W związku z niższym kosztem leku Erbitux, wygeneruje to oszczędności w kwocie od [] w pierwszym do [] w trzecim roku horyzontu czasowego. Jednocześnie nieznaczny wzrost wydatków w kategoriach kosztów administracji leczenia nie wpłynie w znaczący sposób na budżet płatnika.

Wariant bez RSS

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
Rok 1			
Koszty refundacji CET	[]	[]	[]
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	[]	0	[]
Koszty refundacji PAN	41,61	49,54	-7,93
Koszty chemioterapii	7,26	7,26	0,00
Koszty administracji	26,30	26,23	0,07
Koszty diag. i monit.	4,89	4,89	0,00
Razem	[]	[]	[]
Rok 2			
Koszty refundacji CET	[]	[]	[]
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	[]	0	[]
Koszty refundacji PAN	34,40	50,60	-16,19
Koszty chemioterapii	7,42	7,42	0,00
Koszty administracji	26,94	26,79	0,15
Koszty diag. i monit.	4,99	4,99	0,00
Razem	[]	[]	[]
Rok 3			
Koszty refundacji CET	[]	[]	[]
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	[]	0	[]
Koszty refundacji PAN	35,13	51,66	-16,53
Koszty chemioterapii	7,57	7,57	0,00
Koszty administracji	27,50	27,35	0,15
Koszty diag. i monit.	5,10	5,10	0,00
Razem	[]	[]	[]

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [] w pierwszym, [] w drugim oraz [] w trzecim roku analizy.

Wariant minimalny

Wariant z RSS

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
Rok 1			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	44,79	49,54	-4,74
Koszty chemioterapii	7,26	7,26	0,00
Koszty administracji	26,27	26,23	0,04
Koszty diag. i monit.	4,89	4,89	0,00
Razem			
Rok 2			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	40,91	50,60	-9,69
Koszty chemioterapii	7,42	7,42	0,00
Koszty administracji	26,88	26,79	0,09
Koszty diag. i monit.	4,99	4,99	0,00
Razem			
Rok 3			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	36,82	51,66	-14,84
Koszty chemioterapii	7,57	7,57	0,00
Koszty administracji	27,49	27,35	0,13
Koszty diag. i monit.	5,10	5,10	0,00
Razem			

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [] w pierwszym, [] w drugim oraz [] w trzecim roku analizy.

Wariant bez RSS

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
Rok 1			
Koszty refundacji CET		95,79	
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	44,79	49,54	-4,74
Koszty chemioterapii	7,26	7,26	0,00
Koszty administracji	26,27	26,23	0,04
Koszty diag. i monit.	4,89	4,89	0,00
Razem			

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
Rok 2			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	40,91	50,60	-9,69
Koszty chemioterapii	7,42	7,42	0,00
Koszty administracji	26,88	26,79	0,09
Koszty diag. i monit.	4,99	4,99	0,00
Razem			
Rok 3			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	36,82	51,66	-14,84
Koszty chemioterapii	7,57	7,57	0,00
Koszty administracji	27,49	27,35	0,13
Koszty diag. i monit.	5,10	5,10	0,00
Razem			

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno w pierwszym, w drugim oraz w trzecim roku analizy.

Wariant maksymalny

Wariant z RSS

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
Rok 1			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	44,62	54,18	-9,56
Koszty chemioterapii	7,94	7,94	0,00
Koszty administracji	28,77	28,68	0,09
Koszty diag. i monit.	5,35	5,35	0,00
Razem			
Rok 2			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	35,81	55,34	-19,53
Koszty chemioterapii	8,11	8,11	0,00
Koszty administracji	29,48	29,30	0,18
Koszty diag. i monit.	5,46	5,46	0,00
Razem			
Rok 3			

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	36,57	56,50	-19,94
Koszty chemioterapii	8,28	8,28	0,00
Koszty administracji	30,09	29,91	0,18
Koszty diag. i monit.	5,58	5,58	0,00
Razem			

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [] w pierwszym, [] w drugim oraz [] w trzecim roku analizy.

W wariancie maksymalnym łączne oszczędności w trzech latach horyzontu czasowego analizy wzrastają do [] zł, na co wpływ ma w znaczącej części wzrost liczebności populacji, ale także wyższe udziały docelowe terapii CET+FOLFOX, wiążące się z dodatkowymi oszczędnościami w kategorii kosztów leczenia celowanego.

Wariant bez RSS

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
Rok 1			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	44,62	54,18	-9,56
Koszty chemioterapii	7,94	7,94	0,00
Koszty administracji	28,77	28,68	0,09
Koszty diag. i monit.	5,35	5,35	0,00
Razem			
Rok 2			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	35,81	55,34	-19,53
Koszty chemioterapii	8,11	8,11	0,00
Koszty administracji	29,48	29,30	0,18
Koszty diag. i monit.	5,46	5,46	0,00
Razem			
Rok 3			
Koszty refundacji CET			
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX		0	
Koszty refundacji PAN	36,57	56,50	-19,94
Koszty chemioterapii	8,28	8,28	0,00
Koszty administracji	30,09	29,91	0,18
Koszty diag. i monit.	5,58	5,58	0,00
Razem			

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] w pierwszym, [redacted] w drugim oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego																				
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu. Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej 1500 pacjentów mogłoby stosować ocenianą technologię po objęciu jej refundacją.																				
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu wnioskodawca skorelował z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej. W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego wprowadzenia zmian																				
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.																				
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Do określenia aktualnych oraz przyszłych pozycji rynkowych opcjonalnych strategii leczenia posłużyły Wnioskodawcy oszacowania przedstawione przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej przedstawione w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji PAN+FOLFOX w 2017 roku (AWA Vect bix 2017), uzupełnione założeniami oraz obliczeniami Wnioskodawcy przeprowadzonymi na podstawie danych dotyczących kwot refundacji publikowanych przez NFZ. [redacted]																				
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-																				
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18-C 20)” wynosiła odpowiednio: <table border="1" data-bbox="833 1543 1445 1868"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">rok</th> </tr> <tr> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2017</th> <th>2018</th> <th>2019</th> <th>2020</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18-C 20)”</td> <td>1912</td> <td>2153</td> <td>2751</td> <td>3691</td> <td>4122</td> <td>brak danych</td> </tr> </tbody> </table>		rok						2015	2016	2017	2018	2019	2020	liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18-C 20)”	1912	2153	2751	3691	4122	brak danych
	rok																					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020																
liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18-C 20)”	1912	2153	2751	3691	4122	brak danych																
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklarowana we wniosku refundacyjnym wielkość sprzedaży pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w ramach BIA.																				

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Erbitux ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej „1057. Cetuximab”
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy podstawowej przetestowano warianty minimalny i maksymalny. Ponadto Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez Wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „Wśród ograniczeń przeprowadzonej analizy wpływu na budżet należy wymienić przede wszystkim konieczność ustalenia udziałów rynkowych wnioskowanego skojarzenia CET+FOLFOX w oparciu o założenia własne podparte danymi refundacyjnymi Narodowego Funduszu Zdrowia.

Przyjęte założenia testowano w ramach analizy wrażliwości, a także wariantów skrajnych. Wyniki analizy wykazały się stabilnością na modyfikację parametrów modelu.”

Ograniczenia wg analityków Agencji:

- . Powyższe założenia budzą niepewność co do faktycznego (rzeczywistego) przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej, jednakże należy zaznaczyć, iż przejmowanie udziałów od CET+FOLFIRI było testowane w ramach analizy wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

Tabela 48. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym
1	Zmiana ceny cetuksymabu		Zmniejszenie ceny o 10%	Zwiększenie ceny o 10%
2	Udział 7-dniowego schematu leczenia cetuksymabem			

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym
3	Cena panitumumabu na podstawie Obwieszczenia MZ	11,99 zł/mg	-	13,61 zł/mg
4	Średnia waga oraz powierzchnia ciała			
5	Przejmowanie udziałów od CET+FOLFIRI			
6	Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Brak uwzględnienia kosztów	-	Uwzględnienie kosztów
7				

Poza scenariuszem 5. w analizie wrażliwości nie zmieniano kluczowych założeń przyjętych na etapie projektowania modelu wpływu na budżet. We wspomnianym scenariuszu analizowano wyniki w hipotetycznej sytuacji, w której część pacjentów leczonych w scenariuszu istniejącym z wykorzystaniem schematu CET+FOLFIRI, po rozszerzeniu warunków refundacji cetuksymabu na schemat CET+FOLFOX, będzie leczonych tym schematem.

Wyniki analizy wrażliwości

Wariant z RSS

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS

Lp.	1. rok [mln zł]				2. rok [mln zł]				3. rok [mln zł]			
	Scenariusz z nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz z aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)	Scenariusz z nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz z aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)	Scenariusz z nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz z aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)
Analiza podstawowa												
1a												
1b												
2a												
2b												
3												
4a												
4b												
5												
6												
7												

Oprócz wnioskowanej terapii CET+FOLFOX, w rozważanej populacji cetuksymab stosowany jest również w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI.



Wariant bez RSS

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia RSS

Lp.	1. rok [mln zł]				2. rok [mln zł]				3. rok [mln zł]			
	Scenariusz z nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz z aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)	Scenariusz z nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz z aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)	Scenariusz z nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz z aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)
Analiza podstawowa												
1a												
1b												
2a												
2b												
3												
4a												
4b												
5												
6												
7												

Przeprowadzona analiza wrażliwości w wariantcie bez RSS we wszystkich wariantach potwierdziła wnioskowanie z analizy podstawowej (wzrost wydatków płatnika). W scenariuszu trzecim testowano wyniki analizy przy przyjęciu cen zgodnych z limitami finansowania z Obwieszczenia MZ zarówno dla cetuksymabu, jak i panitumumabu. W tym scenariuszu zastępowanie terapii PAN+FOLFOX przez CET+FOLFOX również prowadziło do dodatkowych wydatków inkrementalnych dla płatnika, w wysokości kolejno [redacted], [redacted] i [redacted] w kolejnych trzech latach analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie z uwzględnieniem RSS wskazują na oszczędności dla płatnika publicznego związane z podjęciem decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych cetuksymabu (Erbitux).

W podstawowym wariancie analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite wydatki płatnika w rozważanej populacji docelowej oszacowano na [redacted] i [redacted] w scenariuszu nowym. Oszczędności dla płatnika publicznego związane z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla cetuksymabu w pierwszym roku analizowanego horyzontu czasowego wyniosą [redacted], w drugim [redacted], zaś w trzecim [redacted]. Oszacowane wydatki na refundację cetuksymabu (w skojarzeniu z FOLFOX) wyniosą [redacted] w pierwszym, [redacted] w drugim oraz [redacted] w trzecim roku analizy. Oszczędności wynikają z mniejszej kwoty refundacji leków celowanych (panitumumab, cetuksymab), co wiąże się z korzystniejszą ceną cetuksymabu względem panitumumabu - w przeliczeniu na jedną pacjentoterapię koszty refundacji CET są niższe o około [redacted] (CET: [redacted] PAN: 67,2 tys. zł).

W podstawowym wariancie analizy bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu Erbitux wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] w pierwszym, [redacted] w drugim oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania schematu CET+FOLFOX oszacowano na kolejno 2 186 pacjentów w pierwszym, 2 233 w drugim oraz 2 280 w trzecim roku horyzontu czasowego. Roczny wzrost populacji docelowej oszacowano na około 47 pacjentów (trend liniowy dopasowany do danych KRN). Uwzględniając przyjęte w analizie udziały rynkowe, w pierwszym roku analizy z wykorzystaniem CET+FOLFOX leczonych będzie [redacted] pacjentów, w drugim [redacted], zaś w trzecim [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Ze względu na wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie z RSS, w której wykazano oszczędności dla płatnika publicznego związane z podjęciem decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych cetuksymabu (Erbitux) wnioskodawca, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego


[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

		
--	--	--

Opinie ekspertów

Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosił uwag do proponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania cetuksymabu (Erbitux) we wskazaniu mCRC przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.08.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Erbitux oraz cetuximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną w zakresie OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla Erbitux / cetuksymab

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC 2018 (Nowa Zelandia)	w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego ze zmianami zlokalizowanymi po lewej stronie i brakiem mutacji genów RAS	NEGATYWNA Efektywność CET oceniano w oparciu o wyniki badań CRYSTAL (porównanie CET+FOLFIRI vs FOLFIRI), FIRE-3 (CET+FOLFIRI vs BEV+FOLFIRI), Chen 2018 (metaanaliza). Metaanaliza wskazała, że dodanie anty-EGFR mAB do FOLFOX wydaje się poprawiać skuteczność u pacjentów z lewostronnym mCRC (OS: HR 0,77, 95% CI 0,61-0,98, P = 0,03; PFS: HR 0,68, 95 % CI 0,57-0,82, P <0,00001); Komitet uznał jednak, że był to systematyczny przegląd badań retrospektywnych i eksploracyjnych, które mogą być podatne na faworyzowanie leczenia w lewostronnym mCRC, co pociąga za sobą problemy dotyczące interpretacji wyników.
National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2017 (Wielka Brytania)	w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów RAS w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI	POZYTYWNA Efektywność CET oceniano w oparciu o wyniki badań: OPUS (CET+FOLFOX vs FOLFOX), CRYSTAL (CET+FOLFIRI vs FOLFIRI).
All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2016 (Walia)	w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów RAS, w skojarzeniu z CHT opartą na irynotekanie lub schematem FOLFOX	POZYTYWNA (zgodnie z rekomendacją NICE) Efektywność CET oceniano w oparciu o wyniki badań: OPUS, CRYSTAL.
Haute Autorité de Santé, HAS 2015 (Francja)	w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów RAS w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI	POZYTYWNA Efektywność CET oceniano w oparciu o wyniki badań: OPUS, CRYSTAL. Modyfikacja wskazania Erbitux, ograniczająca jego stosowanie do pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z niezmutowanym RAS (KRAS i NRAS) w ramach strategii stratyfikowanej, prawdopodobnie nie wpłynie na ocenę poprzednie raporty Komitetu ds. Przejrzystości, w których uwzględniono niejednoznaczne dane w porównaniu z bewacyzumabem i brak danych porównawczych w porównaniu z panitumumabem. W rezultacie i przy obecnym stanie danych, Erbitux nie poprawia rzeczywistych korzyści (ASMR V) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z niezmutowanym statusem RAS (typ dziki) w pierwszej linii leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2014¹ (Australia)	w I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią chorych na przerzutowego raka jelita grubego z brakiem mutacji genów RAS, w stanie sprawności ≤ 2 wg WHO	POZYTYWNA Efektywność CET oceniano w oparciu o wyniki badań: FIRE-3, CALGB/ SWOG 80405 (komparatorem dla CET był bewacyzumab), CRYSTAL, OPUS, COIN (porównujące oksaliplatinę i fluoropirymidynę (kapecytabina lub 5FU plus leukoworyna (LV) zgodnie z ustaleniami onkologa pacjenta) z cetuksymabem lub bez cetuksymabu). Powołano się na wyniki dot. przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.
PBAC 2013 (Australia)	W I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią chorych na przerzutowego raka jelita grubego z brakiem mutacji genu KRAS,	NEGATYWNA Efektywność oceniano w oparciu o wyniki badań: Dla CET: CRYSTAL, OPUS; Dla BEV: AVF2107 (BEV+IFL), BICC-C (BEV + FOLFIRI; BEV + mIFL), NO16966 (BEV ± FOLFOX). PBAC uznał, że bewacyzumab nie jest odpowiednim lekiem porównawczym i jest mało prawdopodobne, aby cetuksymab zastąpił bewacyzumab, ponieważ stan KRAS większości pacjentów z mCRC jest nieznanym w momencie rozpoczęcia leczenia. Dlatego bewacyzumab byłby stosowany jako leczenie pierwszego rzutu w połączeniu z chemioterapią. Nawet jeśli status KRAS jest znany, lekarze są bardziej skłonni do rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem i dopiero później stosują cetuksymab. PBAC uznał również, że skoro bewacyzumab jest dostępny tylko w terapii pierwszego rzutu, zauważono, że zastosowanie cetuksymabu jako terapii pierwszego rzutu wyklucza pacjentów z otrzymywania bewacyzumabu.
Scottish Medicines Consortium, SMC 2014 (Szkocja)	Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego typu dzikiego z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR): 1) w połączeniu z chemioterapią na bazie iryrotekanu 2) w pierwszej linii w połączeniu z FOLFOX; w monoterapii u pacjentów, u których nie powiodła się terapia na bazie oksaliplatin i iryrotekanu oraz u których występuje nietolerancja iryrotekanu.	POZYTYWNA Dane dotyczące skuteczności dla populacji typu dzikiego z RAS pochodzą z analiz podgrup post hoc z dwóch badań, w których porównywano cetuksymab i chemioterapię z samą chemioterapią. W populacji RAS typu dzikiego wskaźniki odpowiedzi (odpowiedzi całkowite i częściowe) były znacząco wyższe w obu badaniach, a całkowity czas przeżycia był znacznie dłuższy w jednym badaniu z cetuksymabem i chemioterapią niż z samą chemioterapią. Porada uwzględnia korzyści płynące z Programu Dostępu Pacjenta (PAS), który poprawia opłacalność cetuksymabu. Warunkiem jest ciągła dostępność Patient Access Scheme w NHS Scotland lub równoważna lub niższa cena katalogowa.
Scottish Medicines Consortium, SMC 2010 (Szkocja)	w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów KRAS, u osób nieleczonych chemioterapią z powodu choroby przerzutowej, z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby, u których zastosowanie leczenia cetuksymabem może spowodować operacyjność zmian	POZYTYWNA Efektywność oceniano w oparciu o wyniki badań: OPUS, CRYSTAL Analizy post hoc z jednego badania III fazy i jednego badania fazy II u pacjentów ze statusem genu KRAS typu dzikiego, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby przerzutowej, wykazały wzrost ogólnego wskaźnika odpowiedzi i niewielki, ale statystycznie istotny wzrost mediany bez progresji choroby czas przeżycia, gdy cetuksymab został dodany do standardowej chemioterapii skojarzonej pierwszego rzutu. Cetuksymab jest ograniczony do stosowania u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej, z przerzutami do wątroby tylko, które są uważane za nieoperacyjne, ale u których można by przeprowadzić resekcję przerzutów do wątroby potencjalnie leczących, gdyby zmiany stały się resekcyjne po leczeniu chemioterapią i cetuksymabem. Porada SMC uwzględnia korzyści płynące z Programu Dostępu Pacjenta (PAS), który poprawia opłacalność cetuksymabu. Ta rada SMC jest uzależniona od ciągłej dostępności programu dostępu dla pacjentów w NHS Scotland.

¹ Dostępny jest także dokument z 2018 oceniający wykorzystanie terapii celowanych w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami (mCRC), w tym bewacyzumabu, cetuksymabu i panitumumabu. Kluczowe wnioski: (1) Całkowite wykorzystanie bewacyzumabu, cetuksymabu i panitumumabu ustabilizowało się do 2016 r. W 2016 r. łącznie 5177 pacjentów było leczonych tymi lekami z powodu raka jelita grubego z przerzutami. Spośród nich liczba pacjentów, którzy jako pierwsi rozpoczęli terapię celowaną, wynosiła 2479. (2) Czas leczenia bewacyzumabem w pierwszej linii (~ 427 dni) był dłuższy niż przeżycie wolne od progresji odnotowane w kluczowych badaniach klinicznych (~ 340 dni). Ponadto zidentyfikowano około 11% pacjentów, którym podawano bewacyzumab z różnymi schematami chemioterapii. Wyniki te sugerują, że stosowanie bewacyzumabu mogło mieć miejsce u pacjentów z postępującą chorobą. (3) Nie zidentyfikowano przypadków, w których bewacyzumab, cetuksymab lub panitumumab były podawane razem.

Źródło: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/2018-02/colorectal-review-dusc-prd-2018-02.pdf>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2009 (Szkocja)	w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów KRAS	NEGATYWNA Efektywność oceniano w oparciu o wyniki badań: OPUS, CRYSTAL. Wyniki dla pacjentów z chorobą z genem KRAS typu dzikiego uzyskano z retrospektywnych analiz post hoc jednego badania fazy II i jednego badania fazy III. Obie te analizy wykazały wzrost ogólnego wskaźnika odpowiedzi i niewieki, ale statystycznie istotny wzrost średniego czasu przeżycia bez progresji choroby po dodaniu cetuksymabu do standardowej chemioterapii pierwszego rzutu. Producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC. Posiadacz licencji wyraził zamiar ponownego przedłożenia dostępności programu dostępu pacjentów w NHS Scotland.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Erbitux, 1 fiol. a 20 ml		Erbitux, 1 fiol. a 100 ml	
	Poziom refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	■	100%	■
Belgia	100%	■	100%	■
Bułgaria	100%	■	nd	■
Chorwacja	100%	■	nd	■
Cypr	100%	■	nd	■
Czechy	97%	■	nd	■
Dania	100% - 3 linia; pozostałe częściowo	■	100% - 3 linia; pozostałe częściowo	■
Estonia	nd	■	nd	■
Finlandia	nd	■	nd	■
Francja	100%	■	100%	■
Grecja	100% - 2 linia	■	nd	■
Hiszpania	100% - 1 linia; 60% - 2 linia	■	nd	■
Holandia	100%	■	100%	■
Irlandia	100%	■	nd	■
Islandia	100%	■	nd	■
Liechtenstein	nd	■	nd	■
Litwa	nd	■	nd	■
Łotwa	100% - 1 linia	■	nd	■
Luksemburg	nd	■	nd	■
Malta	nd	■	nd	■
Niemcy	100%	■	100%	■
Norwegia	100%	■	100% - 3 linia	■
Portugalia	100%	■	nd	■
Rumunia	100%	■	nd	■
Słowacja	100% - 1 i 2 linia	■	nd	■
Słowenia	100%	■	100%	■
Szwajcaria	częściowa	■	częściowa	■
Szwecja	100%	■	100%	■
Węgry	100%	■	100%	■
Wielka Brytania	100%	■	nd	■
Włochy	100%	■	nd	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Erbitux fiol. a 20 ml jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), natomiast Erbitux fiol. a 100 ml w 11. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 08.04.2020 r., znak PLR.4600.1910.2019.10.PB, PLR.4600.1909.2019.10.PB (data wpływu do AOTMiT 08.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”.

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Obejmuje następujące jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10: C18–C20. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wynosiła w 2010 roku 15 800, z czego u mężczyzn prawie 8 700 i ponad 7 100 u kobiet. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet. Leczenie nieoperacyjnego raka jelita grubego opiera się na chemioterapii w ewentualnym skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywę dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wnioskodawca wybrał terapię skojarzoną: panitumumab z chemioterapią w schemacie FOLFOX. Taki wybór jest zgodny z praktyką kliniczną i aktualnym stanem refundacji w Polsce: schemat jest finansowany w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Dodatkowo porównano ocenianą technologię ze schematem CET+FOLFIRI, który również jest zalecany w wytycznych i finansowany ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wskazują na porównywalną skuteczność interwencji w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo przedstawiono wyniki dwóch badań RCT CECOG i CELIM bezpośrednio porównujących schemat CET+FOLFOX ze schematem CET+FOLFIRI, który w analizowanej sytuacji stanowi komparator dodatkowy. W zakresie skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

Nie przedstawiono badań dot. skuteczności praktycznej.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wskazują na istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji dot.:

- neutropenii ≥ 3 stopnia (na niekorzyść ocenianej interwencji) i zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia (na korzyść ocenianej interwencji) w populacji RASwt
- neutropenii ≥ 3 stopnia (na niekorzyść ocenianej interwencji) oraz zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia i zapalenia błony śluzowej ≥ 3 stopniu nasilenia (na korzyść ocenianej interwencji) w szerszej populacji.

Wyniki badań CECOG i CELIM w zakresie bezpieczeństwa wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji dot. jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia oraz neutropenii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W wariantcie z uwzględnieniem RSS dla cetuksymabu całkowite koszty porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [redacted] (CET+FOLFOX) i **84,6 tys. zł** (PAN+FOLFOX). Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla cetuksymabu całkowite koszty terapii CET+FOLFOX wynoszą [redacted] i są wyższe od kosztów komparatora o [redacted].

Wyliczone przez wnioskodawcę ceny progowe (maksymalne) są wyższe od zaproponowanych przez wnioskodawcę cen uwzględniających RSS oraz niższe od limitów finansowania (zgodnie z Obwieszczeniem MZ).

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem (PAN+FOLFOX) nie odnaleziono badania RCT, w którym dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy technologiami (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W podstawowym wariantcie analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite wydatki płatnika w rozważanej populacji docelowej oszacowano na [] i [] w scenariuszu nowym. Oszczędności dla płatnika publicznego związane z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla cetuksymabu w pierwszym roku analizowanego horyzontu czasowego wyniosą [], w drugim [], zaś w trzecim []. Oszacowane wydatki na refundację cetuksymabu (w skojarzeniu z FOLFOX) wyniosą [] w pierwszym, [] w drugim oraz [] w trzecim roku analizy.

W podstawowym wariantcie analizy bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu Erbitux wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [] w pierwszym, [] w drugim oraz [] w trzecim roku analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie z uwzględnieniem RSS wskazują na oszczędności dla płatnika publicznego związane z podjęciem decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych cetuksymabu (Erbitux).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawiono w Rozdziale 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne dot. stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX w I linii terapii mCRC. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną w zakresie OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne

CET+FOLFOX vs FOLFOX

- Bokemeyer 2009 (OPUS) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology* 2009; 27(5):663-671
- Bokemeyer 2011 (OPUS) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celk I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22(7):1535-1546
- Bokemeyer 2015 (OPUS) Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, Beier F, Duecker K, van Krieken JH, Tejpar S. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(10):1243-1252
- Qin 2018 (TAILOR) Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, Li W, Xu N, Lin L-Z, Wu Q, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS-wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial. *Journal of clinical oncology* 2018; 36(30):3031-3039
- Qin 2018a (TAILOR) Qin S, Guo W, Xu J-M, Li Q, Cheng Y, Liu TS, Chen J, Chen W-F, Li J. Final overall survival (OS) analysis of first-line (1L) FOLFOX-4 ± cetuximab (cet) in patients (pts) with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase 3 TAILOR trial. *JCO*. 2018;36(15_suppl):3521-3521. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3521.

PAN+FOLFOX vs FOLFOX

- Douillard 2010 (PRIME) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(31):4697-4705
- Douillard 2013 (PRIME) Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *New England journal of medicine* 2013; 369(11):1023-1034
- Douillard 2014 (PRIME) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2014; 25(7):1346-1355
- Douillard 2015 (PRIME) Douillard JY, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey JH, Tabernero J. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(10):1231-1242
- Oliner 2013 (PRIME, doniesienie konferencyjne) Oliner KS, Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Williams RT, Rong A, Wiezorek JS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO*. 2013;31(15_suppl):3511-3511. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3511.

CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI

- Folprecht 2010 (CELIM) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehlmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A, Kohne CH. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014; 25(5):1018-1025.
- Folprecht 2014 (CELIM) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1):38-47.
- Ocvirk 2010 (CECOG) Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, Koza I, Pápai Z, Messinger D, Yilmaz U, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World journal of gastroenterology* 2010; 16(25):3133-3143

POZOSTAŁE

- Degirmencioglu 2019 Degirmencioglu S, Tanriverdi O, Menekse S, Dogan M, Hacioglu B, Oktay E, Erdem D, Arpacı E, Uluc BO, Turhal S, Yilmaz M, Pilanci KN, Sakin A, Araz M, Cokmert S, Ozdemir O, Sen E, Nayir E. A retrospective analysis on first-line bevacizumab, cetuximab, and panitumumab-containing regimens in patients with RAS-wild metastatic colorectal cancer: A Collaborative Study by Turkish Oncology Group (TOG). *J BUON* 2019; 24(1):136-142
- Köstek 2019 Kostek O, Demircan N C, Gokyer A, Kucukarda A, Sunal B S, Hacioglu M B, Eslame H, Solak S, Yilmaz E, Uzunoglu S, Tuncbilek N, Cicin I, Erdogan B. Skeletal muscle loss during anti-EGFR combined chemotherapy regimens predicts poor prognosis in patients with RAS wild metastatic colorectal cancer

Badania wtórne

Huxley 2017 Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, T khonova I, Snowsill T, Briscoe S, Peters J, Bond M, Napier M, Hoyle M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; 21(38):1-294

Rekomendacje kliniczne

AHS 2020 Alberta Healt Services, Metastatic Colorectal Cancer, Effective Date: April, 2020, Clinical Practice Guideline GI-003 – Version 11.

ASCO 2020 E. Gabriela Chiorean, Govind Nandakumar, Temidayo Fadelu, Sarah Temin, Ashley Efrain Alarcon-Rozas, Suyapa Bejarano, Adina-Emilia Croitoru, Surbhi Grover, Pritesh V. Lohar, Andrew Odhiambo, Se Hoon Park, Erika Ruiz Garcia, Catherine Teh, Azmina Rose, Bassem Zaki, and Mary D. Chamberlin, Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline, *JCO Global Oncology* 2020 :6, 414-438.

Cancer Council Australia 2018 Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party: Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer: Short-form summary of NHMRC approved recommendations. Sydney, 2017.

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

NCCN 06.2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer. Version 06.2020 – June 25, 2020

NCCN 04.2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 04.2020 – June 15, 2020

NCI 2020 National Cancer Institute, https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq#link/_292, dostęp 29.07.2020.

NICE 2020 National Institute for Health and Care Excellence, Colorectal cancer NICE guideline, Published: 29 January 2020, www.nice.org.uk/guidance/ng151.

PTOK 2020 Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). *Onkologia w praktyce klinicznej - edukacja* 2020, tom 6.

SEOM 2018 Gómez-España, M.A., Gallego, J., González-Flores, E. et al. *Clin Transl Oncol* (2019) 21: 46.

SIGN 2016 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 126 Diagnosis and management of colorectal cancer, A national clinical guideline, 2011 (Revised 2016).

Rekomendacje refundacyjne

AWMSG 2016 All Wales Medicines Strategy Group. Cetuximab (Erbitux®). Reference No. 2407. Publication date: 05/01/2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2407>. Dostęp: 10.08.2020

CADTH 2014 CADTH. Erbitux for Metastatic Colorectal Cancer – Details. pCODR 10031. <https://www.cadth.ca/erbitux-metastatic-colorectal-cancer-details>. Dostęp: 10.08.2020

HAS 2015 Commission de la Transparence. Avis 2 decembre 2015. Erbitux. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14100_ERBITUX_PIC_REEV_Avis3_CT14100.pdf. Dostęp: 10.08.2020

NICE 2017 National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance. 29 March 2017 Dostęp: 10.08.2020

PBAC 2010 Cetuximab, solution for IV infusion, 100 mg in 20 mL, 100 mg in 50 mL and 500 mg in 100 mL, Erbitux® - March 2010. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/CETUXIMAB_Mar_2010.pdf. Dostęp: 10.08.2020

PBAC 2013 PBAC Meeting Agenda. November 2013. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/11-2013>. Dostęp: 10.08.2020

PBAC 2014 CETUXIMAB solution for intravenous (IV) infusion; 100 mg in 20 mL & 500 mg in 100 mL; Erbitux®; Merck Serono Pty Ltd – November 2014. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Cetuximab-july10>. Dostęp: 10.08.2020

PTAC 2018 Record of the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Meeting. Held on 9 &10 August 2018. Dostępne online na stronie: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2018-08.pdf>. Dostęp: 10.08.2020

SMC 2009 Scottish Medicines Consortium. Cetuximab (Erbitux). SMC ID: 543/09. Date advice published: 14 April 2009. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cetuximab-erbitux-fullsubmission-54309/>. Dostęp: 10.08.2020

SMC 2010 Scottish Medicines Consortium. Cetuximab (Erbitux). SMC ID: 543/09. Date advice published: 08 February 2010. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cetuximab-erbitux-resubmission-54309/>. Dostęp: 10.08.2020

SMC 2014 Scottish Medicines Consortium. Cetuximab (Erbitux). SMC ID: 1012/14. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1452/cetuximab_erbitux_final_dec_2014_for_website.pdf. Dostęp: 10.08.2020

Pozostałe publikacje

AWA Vect bix 2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)". Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.39.2019, Data ukończenia: 03.10. 2019 r.
AWA Vect bix 2017	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vect bix (panitumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.30.2017. Data ukończenia: 6 październik 2017 r.
EMA 2020	European Medicines Agency. Erbitux (cetuximab). Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux , dostęp: 31.07.2020
FDA 2020	Food and Drug Administration. Erbitux (cetuximab). Dostępny on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125084s273lbl.pdf , dostęp: 31.07.2020
FDA 2020a	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp on-line pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis , dostęp: 31.07.2020
PRAC 2020	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf , dostęp: 31.07.2020
URPL 2013	Komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) typu dzikiego przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux® (cetuxymab), DHPC dotyczący cetuxymabu (Erbitux) 21 listopada 2013, http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Erbitux_komunikat.pdf , dostęp: 31.07.2020
PTOK 2015	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013, (aktualizacja 2015).

Analiza ekonomiczna

AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) - cetuximab (Erbitux). Dostęp online: http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2407 , data dostępu: 23.01.2020.
Bai 2019	Bai L, Zhang P, Zhou K, Liao W, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. <i>Cancer Manag Res.</i> 2019;11:10419-10426.
CADTH 2014	CADTH Erbitux for Metastatic Colorectal Cancer – Details. Dostęp online: https://www.cadth.ca/erbitux-metastatic-colorectal-cancer-details , data dostępu: 23.01.2020.
NICE 2017	NICE. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Guidance. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/Guidance/ta439 , data dostępu: 23.01.2020.
PBAC 2014	PBAC. Cetuximab; solution for intravenous (IV) infusion, 100 mg in 20 mL & 500 mg in 100 mL; Erbitux®. Dostęp online: http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/cetuximab-psd-11-2014 , data dostępu: 23.01.2020.
Sacco 2010	Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body Surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. <i>PLoS One.</i> 2010 Jan 28;5(1):e8933.
SMC 2014	Scottish Medicine Consortium. Cetuximab (Erbitux). Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cetuximab-erbitux-fullsubmission-101214/ , data dostępu: 23.01.2020.
Tikhonova 2018	Tikhonova IA, Huxley N, Snowsill T, Crathorne L, Varley-Campbell J, Napier M, Hoyle M. Economic Analysis of First-Line Treatment with Cetuximab or Panitumumab for RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer in England. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2018 Jul;36(7):837-851.
Wang 2019	Wang H, Huang L, Gao P, Zhu Z, Ye W, Ding H, Fang L. Cost-effectiveness analysis of cetuximab combined with chemotherapy as a first-line treatment for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer based on the TAILOR trial. <i>BMJ Open.</i> 2020 Feb 12;10(2):e030738.

Analiza wpływu na budżet

KRN 2020	Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostęp online: http://onkologia.org.pl/raporty/ ; data dostępu: 05.08.2020.
Krzemieniecki 2009	Krzemieniecki K, Deptała A, Dros k K, Litwiniuk M, Rogowski W. Propozycja określenia subpopulację chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2009;(5)1, 16–19.
Tappenden 2007	Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Health Technol Assess.</i> 2007 Mar;11(12):1-128, iii-iv.
Kafatos 2017	Kafatos G, Niepel D, Lowe K, et al. RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of real-world data. <i>Biomark Med.</i> 2017;11(9):751–760.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.4, Kraków 2020 r.,
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla leku Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.2, Kraków 2020 r.,
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.4, Kraków 2020 r.,
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet płatnika dla Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 1.4, Kraków 2020 r.