



Pembrolizumab (Keytruda[®]) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2022

Autorzy

██████████
██████████
██████████

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. +48/ 22 549 51 00
fax +48/ 22 549 51 01
msdpolska@merck.com

Spis treści

Spis treści.....	2
1 Część I uwaga nr 1.....	3
2 Część II uwaga nr 2.....	12
3 Część III uwaga nr 3.....	14
Spis tabel	15
Bibliografia	16

1 Część I uwaga nr 1

Uwaga do całości analiz: Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Technologią opcjonalną dla ocenianej interwencji w analizach wnioskodawcy jest opieka standardowa, w której skład wchodzi schematy FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab. Należy przy tym wskazać, że zgodnie z Rozporządzeniem technologią opcjonalną stanowi postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych (tj. procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępne na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Niezasadnym jest zatem uznanie opieki standardowej stanowiącej agregat dostępnych i refundowanych schematów leczenia za właściwy komparator - każdy ze wskazanych powyżej schematów stanowi odrębny komparator dla ocenianej technologii, zatem analizy stanowiące załącznik do wniosku powinny zawierać porównanie ocenianej technologii z każdym z komparatorów z osobna.

Nie przedstawiono również dowodów na równorzędność terapii włączonych do opieki standardowej w związku z czym nie ma podstaw do traktowania ich łącznie.

Ponadto w AWA dotyczących leków ocenianych w analogicznym wskazaniu, które w analizowanym wniosku refundacyjnym stanowią komparatory, porównanie z każdą technologią alternatywną rozpatrywano odrębnie (AWA Erbitux, AWA Avastin, AWA Vectibix).

Dodatkowo w analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawcy (rozdz. 2.1.7, str. 34) podano informację, iż w większości wytycznych zalecane jest również stosowanie bewacyzumabu, cetuksymabu lub panitumumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) oraz kapecytabiny (schemat chemioterapii - CAPOX (...), dlatego też pominięcie schematu terapeutycznego CAPOX nie jest uzasadnione.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami stosowane są różne schematy chemioterapii, m.in. FOLFOX i FOLFIRI oraz leki ukierunkowane molekularnie jak cetuksymab, panitumumab i bewacyzumab.

Należy zaznaczyć, że w ramach Analizy klinicznej kryterium włączenia do przeglądu w odniesieniu do komparatora było szerokie:

„Komparator dla pembrolizumabu stanowi opieka standardowa (SoC), w której w skład w Polsce wchodzi FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, jednakże w ramach kryteriów włączenia do przeglądu spodziewając się różnic w standardowej opiece w badaniach klinicznych i w związku z tym braku badań

odpowiadających w 100% praktyce klinicznej w Polsce, poszukiwano w ramach przeglądu badań z szeroko zdefiniowanym SoC (FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI/CAPOX +/- cetuksymab/panitumumab/bewacyzumab). W przypadku schematów refundowanych w Polsce wchodzących w skład SoC dawkowanie ich powinno być zgodne z programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (w przypadku FOLFOX oznacza dowolny schemat dawkowania; Obwieszczenie MZ).”

Pomimo tak szerokiego zdefiniowania komparatora, nie odnaleziono innych badań klinicznych, które pozwoliłyby na porównanie osobno z poszczególnymi terapiami wchodzącymi w skład SoC jak to miało miejsce w innych wnioskach wskazywanych przez AOTMiT.

Nie ma też badań pozwalających na wiarygodne porównanie pośrednie osobno tych leków z pembrolizumabem. Takie porównanie pośrednie wymagałoby od badań obecności technicznego komparatora zdefiniowanego jako „koszyk terapii” (komparator zagregowany) dokładnie taki sam jak w badaniu KEYNOTE-177 (KN177).

W badaniu KN177 porównano się z praktyką kliniczną zdefiniowaną jako „koszyk terapii” o zbliżonej skuteczności, w sposób zagregowany przedstawiono porównanie z niemal wszystkimi alternatywnymi technologiami lekowymi. W przypadku panitumumabu, zgodnie z rekomendacją NICE, przyjęto, że jego skuteczność jest porównywalna do skuteczności cetuksymabu. W efekcie przedstawiano porównanie ze wszystkimi istotnymi z perspektywy klinicznej opcjami terapeutycznymi.

Poniżej przytoczono dowody na równorzędność terapii włączonych do opieki standardowej w niniejszej analizie.

Panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI = Cetuksymab + FOLFOX/FOLFIRI

W związku z brakiem panitumumabu + FOLFOX/FOLFIRI w ramieniu kontrolnym badania KEYNOTE-177 (oraz brakiem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab w monoterapii z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI) przeprowadzono dodatkowe porównanie pembrolizumabu z panitumumabem w ramach Analizy klinicznej (opis poniżej) oraz przedstawiono wyniki dla tego porównania w Analizie ekonomicznej.

W związku z wcześniej zaaprobowaną przez AOTMiT porównywalną skutecznością schematów panitumumab + FOLOX i panitumumab + FOLFIRI z odpowiednio cetuksymab + FOLFOX i cetuksymab + FOLFIRI (AOTMiT BIP – Zlecenia nr 84/2020 i 165/2019; opis poniżej), można przyjąć, że wyniki z badania KEYNOTE-177 odpowiadają porównaniu pembrolizumabu ze standardową praktyką kliniczną w Polsce (tj. zdefiniowanemu komparatorowi).

1. Porównanie na podstawie AWA dla zlecenia nr 84/2020

W zleceniu nr 84/2020 nie odnaleziono badań z randomizacją, umożliwiających bezpośrednie porównanie CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX w analizowanej populacji chorych. Z uwagi na to przeprowadzono porównanie pośrednie, porównujące analizowane technologie za pośrednictwem schematu FOLFOX.

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 PANI+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). Zestawienie otrzymanych wyników przedstawiono w Tab. 1.

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem CET+FOLFOX oraz schematem PANI+FOLFOX w każdym z ocenianych punktów końcowych (PFS, OS oraz ORR)¹.

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, otrzymane na podstawie metaanalizy sieciowej.

PK	Badania	Wynik metaanalizy, HR [95%CI]
PFS	OPUS, TAILOR, PRIME	0,93 [0,67; 1,28]*
PFS	OPUS, TAILOR, PRIME	0,86 [0,61; 1,23]**
OS	OPUS, TAILOR, PRIME	1,01 [0,74; 1,38]*
OS	OPUS, PRIME	1,28 [0,70; 2,34]**
ORR	OPUS, TAILOR, PRIME	1,48 [0,88; 2,47]*

* dotyczy populacji bez mutacji w genie RAS; **dotyczy populacji bez mutacji w genie RAS i BRAF.

Jednymi z najważniejszych punktów końcowych, wziętych pod uwagę podczas oceny bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX były zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (AEs ≥ 3 stopnia) oraz poważne zdarzenia niepożądane (SAE). Otrzymane na podstawie porównania pośredniego wyniki, dotyczące wspomnianych zdarzeń niepożądanych, przedstawiono w Tab. 2.

Wyniki porównania pośredniego, uwzględniające najważniejsze dla analizy bezpieczeństwa punkty końcowe, wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa CET+FOLFOX i PANI+FOLFOX.

Tab. 2. Wyniki analizy bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, otrzymane na podstawie metaanalizy sieciowej.

PK	Badania	Wynik metaanalizy, OR [95%CI]
AEs ≥ 3 stopnia	OPUS, PRIME	0,95 [0,33; 2,92]*
SAEs	OPUS, TAILOR, PRIME	1,41 [0,78; 2,60]*

¹ 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).

* dotyczy populacji bez mutacji w genie RAS.

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

Włączone opracowanie jest przeglądem systematycznym z metaanalizą sieciową, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia opartego na cetuksymabie z chemioterapią wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym rakiem jelita grubego, bez mutacji w genie RAS. Najważniejsze wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa CET+FOLFOX i PANI+FOLFOX przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, uwzględnione w badaniu Huxley 2017.

PK	Najważniejsze wyniki
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)

Na podstawie otrzymanych wyników, autorzy publikacji dochodzą do wniosku, że skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo obu analizowanych schematów leczenia nie różniły się w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Otrzymany przez autorów opracowania wtórnego (Huxley 2017) wniosek, dotyczący porównania skuteczności i bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX jest tożsamy z wnioskiem, otrzymanym po przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej.

W związku z brakiem przewag któregośkolwiek z leków nad drugim wykonano analizę minimalizacji kosztów, która to technika została zaaprobowana przez AOTMiT (AWA do zlecenia 84/2020), a cetuksymab uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT (Rek. nr 59/2020).

2. Porównanie na podstawie AWA dla zlecenia nr 165/2019

Podobnie w AWA dla zlecenia nr 165/2019, gdzie celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii panitumumabem w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w porównaniu do terapii cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia zaawansowanego, przerzutowego raka jelita grubego (mCRC). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących PANI+FOLFIRI z CET+FOLFIRI. Nie odnaleziono również badań RCT, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem ze względu na różną metodykę, populacje czy okresy obserwacji w odnalezionych badaniach, w związku z czym wnioskowanie na podstawie analizy jest obciążone dużą niepewnością. Wnioskodawca poprzestał więc na przedstawieniu zestawień wyników pojedynczych ramion z odnalezionych badań (patrz tabele poniżej).

Wyniki dotyczące ww. punktów końcowych wskazują na podobną skuteczność schematów PANI+FOLFIRI i CET+FOLFIRI zarówno w przypadku populacji bez mutacji RAS jak i bez

mutacji RAS i BRAF. Należy jednak pamiętać o różnicach w ramach populacji, okresach obserwacji oraz metodyce poszczególnych badań.

Tab. 4. Wyniki skuteczności CET+FOLFIRI i PANI+FOLFIRI pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań.

PK	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji (tyg.)	Mediana [95%CI] (mies.)	
OS	PANI+FOLFIRI	PLANET-TTD, N=26	Mediana: 132	49 [31; 56]*	
		Geredeli 2018, N=64	b.d.	26 [23,1; 29,1]*	
	CET+FOLFIRI	FIRE-3, N=171	Mediana: 143	33,1 [24,5; 39,4]*	
		CRYSTAL, N=178	Mediana: 203	28,4 [24,7; 31,6]*	
PFS	PANI+FOLFIRI	PLANET-TTD, N=26	Mediana: 132	15 [7;19]*	
		Köhne 2012, N=69	Średnia: 39,5	11,2 [7,6; 14,8]*	
		Geredeli 2018, N=64	b.d.	13 [9,6; 16,4]*	
		Köhne 2012, N=59	Średnia: 39,5	13,2 [8,9; 17,0]**	
	CET+FOLFIRI	FIRE-3, N=171	Mediana: 143	10,4 [9,5; 12,2]*	
		CAPRI-GOIM, N=124	Mediana: 26	11,1 [9,2; 12,8]*	
		CRYSTAL, N=178	Mediana: 203	11,4 [10,0; 14,6]*	
		CAPRI-GOIM, N=104	Mediana: 26	11,3 [9,4; 13,2]**	
CRYSTAL, N=156	Mediana: 203	12,0 [11,2; 14,6]			
	ORR	PANI+FOLFIRI	Köhne 2012	Średnia: 39,5	40/68 (58,8)*
			PLANET-TTD	Mediana: 132	19/26 (73,1)*
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM	Mediana: 26	77/124 (62,1)*	
FIRE-3		Mediana: 143	112/171 (65,5)*		
CRYSTAL		Mediana: 203	118/178 (66,3)*		

*dotyczy populacji bez mutacji RAS; **dotyczy populacji bez mutacji RAS i BRAF.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań.

Ogólnie odsetki działań i zdarzeń niepożądanych również są porównywalne w badaniach dotyczących schematu PANI+FOLFIRI jak i w badaniach dotyczących CET+FOLFIRI.

Tab. 5. Wyniki analizy bezpieczeństwa CET+FOLFIRI vs PANI+ FOLFIRI pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań.

PK	Interwencja	Badania	Czas obserwacji (tyg.)	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia	PANI+FOLFIRI	Köhne 2012	Średnia: 39,5	59/69 (85,5)*
		PLANET-TTD	Mediana: 132	20/26 (76,9)*
	CET+FOLFIRI	CRYSTAL	Mediana: 203	144/178 (80,9)*

*dotyczy populacji bez mutacji RAS.

W ramach weryfikacyjnego przeglądu systematycznego, przeprowadzonego przez analityków Agencji, odnaleziono badanie (Degirmencioglu 2019) przedstawiające wyniki retrospektywnej analizy porównującej skuteczność leczenia (w ramach I linii) pacjentów

mCRC schematami chemioterapii (FOLFIRI lub FOLFOX) w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi (panitumumabem, cetuksymabem lub bewacyzumabem). Badanie to było retrospektywnym, wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym.

Analiza skuteczności (dotycząca przeżycia całkowitego) w badaniu Degirmencioglu 2019, przeprowadzona w populacji chorych bez mutacji w genie KRAS wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia zgonu pomiędzy grupami PANI+FOLFIRI i CET+FOLFIRI: OR=0,23 [95%CI: 0,05; 1,12], p=ns. Wykazano natomiast istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia progresji choroby w grupie PANI+FOLFIRI w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI (OR=0,13 [95%CI: 0,03; 0,66], p=0,014). Należy jednak zwrócić uwagę, że w tym badaniu nie występuje istotna statystycznie różnica w ryzyku wystąpienia progresji choroby (RR=0,29 [95%CI: 0,08; 1,03], p=ns) pomiędzy obiema grupami (AWA do zlecenia nr 165/2019).

Ze względu na brak udowodnionych różnic w skuteczności klinicznej w analizie klinicznej, wykonano analizę minimalizacji kosztów, która to technika została zaaprobowana przez AOTMiT (AWA do zlecenia nr 165/2019), a panitumumab uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT (Rek. nr 89/2019).

3. Porównanie na podstawie dodatkowych dowodów naukowych.

Dodatkowo uwzględniono wyniki dostarczonej przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (ang. *network metaanalysis*, NMA) przedstawiającej porównanie pembrolizumabu z panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX; nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z panitumumabem + FOLFIRI) opartej na badaniach, w których komparator nie jest zdefiniowany jak w badaniu KEYNOTE-177 i stąd nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej do porównania pembrolizumabu z panitumumabem. **Brytyjska agencja NICE (National Institute for Health and Care Excellence)** stwierdziła, że dostarczona analiza sieciowa była odpowiednia dla porównania pembrolizumabu z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI, **uznając kliniczną równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI (NICE TA709)**. Metodyka i wyniki patrz Analiza kliniczna rozdz. 7.1.

Na podstawie powyższych przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy cetuksymabem (+FOLFOX/FOLFIRI) a panitumumabem (+FOLFOX/FOLFIRI). Ponadto należy podkreślić, że agencja NICE również stwierdziła, że cetuksymab i panitumumab są równie skuteczne (NICE TA439, NICE TA709).

FOLFOX + bewacyzumab = FOLFIRI + bewacyzumab

Z kolei zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020) bezpośrednie porównania leków anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) i bewacyzumabu skojarzonych z chemioterapią dają sprzeczne wyniki. W badaniu FIRE-3 obserwowano istotnie dłuższy czas przeżycia ogólnego (różnica w medianach około 4 miesiące) u chorych otrzymujących wraz z chemioterapią FOLFIRI cetuksymab, a nie bewacyzumab, ale nie było

różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji i odsetku obiektywnych odpowiedzi (II, B) (Venook 2017, Heinemann 2014). W badaniu CALGB/SWOG 80405, w którym większość chorych otrzymywała schemat mFOLFOX6, nie wykazano przewagi cetuksymabu i czas przeżycia był podobny, niezależnie od rodzaju zastosowanego przeciwciała.

W ramieniu SoC badania KEYNOTE-177 obecny jest schemat FOLFOX+bewacyzumab, jednakże uznając kliniczną równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI (wg NICE; NICE TA709) można przyjąć, że odpowiada on schematowi FOLFIRI+bewacyzumab.

FOLFIRI + cetuksymab = FOLFIRI + bewacyzumab

W badaniu 3 fazy FIRE3 pacjentów z mCRC randomizowano do leczenia FOLFIRI w połączeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w połączeniu z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia. Mediana PFS wynosiła 10,0 miesięcy w grupie otrzymującej cetuksymab i 10,3 miesiąca w grupie otrzymującej bewacyzumab (HR=1,06, 95% CI, 0,88-1,26; log-rank test, p=0,55). Mediana OS wynosiła 28,7 miesiąca w grupie otrzymującej cetuksymab w porównaniu z 25 miesiącami w grupie otrzymującej bewacyzumab (HR=0,77, 95% CI, 0,62-0,96; p=0,017). Wyniki te sugerują podobieństwo efektów stosowania FOLFIRI w połączeniu zarówno z cetuksymabem, jak i bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia CRC.

FOLFOX = FOLFIRI = CAPOX

Równorzędność FOLFOX i FOLFIRI potwierdzają dane literaturowe (Colucci 2005). **Równorzędność schematów FOLFOX, FOLFIRI i CAPOX potwierdza NICE (NICE TA439, NICE TA709).** Eksperti kliniczni (brytyjscy) potwierdzili, że schematy te stosowanie są zamiennie i uważane za równoważne (NICE TA709). W literaturze zgłaszano podobne mediany PFS (przeżycia wolnego od progresji choroby) i OS (przeżycia całkowitego) dla CAPOX, FOLFOX i FOLFIRI (NICE TA709).

Dodatkowo schemat CAPOX/ CapeOX, tj. kapecytabina + oksaliptyna (ang. CAP/CAPE=capecitabine, OX=oxaliptin), został wymieniony tylko w części wytycznych. Schemat ten nie został wymieniony w wytycznych polskich w leczeniu przerzutowego RJG (PTOK 2020). Pojawia się tam jedynie następujące zdanie: „Leki anty-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę (II, E).” (tj. z cetuksymabem i panitumumabem). Ponadto należy pamiętać, że zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa z 2020 r. (komunikat z 30 kwietnia 2020 r. dostępny na stronie Europejskiej Agencji Leków i komunikat z 7 maja 2020 r. dostępny na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL; Komunikaty EMA), przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami (w tym 5-fluorouracyl [5-FU] podawany dożylnie, kapecytabina, tegafur), zalecane jest wykonanie badań fenotypowych i/lub genotypowych w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności (Komunikaty URPL). Również w ramach badania ankietowego (przeprowadzonego w ramach Analizy wpływu na budżet), w którym **eksperti kliniczni zajmujący się na co dzień leczeniem raka jelita grubego podawali udział najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych, nie wymieniono kapecytabiny (i żaden z ekspertów nie uznał, że powinna się w takim zestawieniu znaleźć).** Zgodnie z wynikami badania ankietowego

przeprowadzonego wśród 2 ekspertów w dziedzinie onkologii w listopadzie/grudniu 2021 r. spośród schematów chemioterapii najczęściej stosowane w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej są FOLFOX i FOLFIRI (patrz Analiza wpływu na budżet). Na podstawie powyższych informacji uznano, że stosowanie kapecytabiny w warunkach polskich jest ograniczone i nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

Ponadto, w badaniu 3 fazy GERCOR porównywano leczenie sekwencyjne schematem FOLFIRI, po którym następowało leczenie schematem FOLFOX6 (podobnym do mFOLFOX6) lub odwróconą sekwencję w zaawansowanym CRC (Ref. 5.4: 04780L). Dla leczenia pierwszej linii przed leczeniem sekwencyjnym ORR wynosiło 56% z FOLFIRI (95% CI, 47% do 65%) vs 54% z FOLFOX6 (95% CI, 45% do 63%; p wartość była nieistotna). Mediana PFS wynosiła 8,5 miesiąca (95% CI, 7,0 do 9,5) dla FOLFIRI vs 8,0 miesięcy (95% CI, 6,2 do 9,4) dla FOLFOX6 (log-rank test; p=0,26). Mediana OS wynosiła 21,5 miesiąca (zakres, 16,9 do 25,2) dla FOLFIRI vs 20,6 miesiąca dla FOLFOX6 (zakres, 17,7 do 24,6; p=0,99). Wyniki te sugerują podobieństwo efektów stosowania FOLFIRI i FOLFOX6 w postaci leczenia 1 linii zaawansowanego CRC.

Ponadto równoważność schematów FOLFIRI i FOLFOX została potwierdzona w dokumentach złożonych w procesie rejestracyjnym i zaakceptowana przez Europejską Agencję Leków [załączony dokument EMA RSI].

Należy podkreślić, że pembrolizumab jest jedyną technologią lekową zarejestrowaną w Unii Europejskiej dedykowaną pacjentom z rakiem jelita grubego MSI-H/dMMR oraz możliwą do zastosowania w pierwszej linii leczenia. Z tego względu wskazanie jakiegokolwiek komparatora w tej wąskiej grupie pacjentów jest dyskusyjne, ponieważ nie istnieje opcja terapeutyczna skierowana na ten problem zdrowotny, a praktyka kliniczna dla pacjentów z rakiem jelita grubego MSI-H/dMMR jest nieustalona.

Podsumowanie

- Brak jest możliwości przedstawienia porównań z pembrolizumabem dla poszczególnych składowych zagregowanego komparatora.
- „Koszyk terapii” odpowiada praktyce klinicznej.
- Uwzględnienie szerokiego wachlarza możliwości terapeutycznych (w ramach zagregowanego komparatora) pokryło porównanie z niemal wszystkimi alternatywnymi technologiami lekowymi.
- Wykazano, że schematy uwzględnione w ramach SoC mogą być uznane za równorzędne terapie, co potwierdzono w przytoczonych rekomendacjach NICE.
- Ograniczenie zagregowanego komparatora nie może podważać wyników badania klinicznego.
- W analizie klinicznej wyniki bezpośredniego porównania PEM z SoC w badaniu KEYNOTE-177 (u dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami i MSI-H/dMMR) wskazują na **większą skuteczność** pembrolizumabu w zakresie:

- pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. PFS i OS – istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji lub zgonu o ok. 40% oraz wyraźny trend w kierunku mniejszego o 26% ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pembrolizumabu pomimo efektu *crossover* w ramieniu SoC);
 - drugorzędowego punktu końcowego (odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie);
 - dodatkowych punktów końcowych (dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu i większy odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie \geq 24 mies. oraz lepsze wyniki dla pembrolizumabu w odniesieniu do oceny jakości życia);
 - **bardziej korzystny profil bezpieczeństwa w zakresie wielu punktów końcowych** w stosunku do opieki standardowej.
- Mając na uwadze dotychczas przeprowadzone badania kliniczne i uzyskane dowody naukowe dla szeregu dostępnych i finansowanych opcji terapeutycznych nie należy oczekiwać przeprowadzenia badań klinicznych dla pojedynczych schematów.
 - Pembrolizumab jest jedyną opcją terapeutyczną skierowaną do pacjentów z rakiem jelita grubego MSI-H/dMMR, a praktyka kliniczna w tym zakresie nie została ustalona.

2 Część II uwaga nr 2

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem (patrz pkt 1). W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów).

„Koszyk terapii” (komparator zagregowany) odpowiada praktyce klinicznej. Przez uwzględnienie szerokiego wachlarza możliwości terapeutycznych pokryto porównanie z niemal wszystkimi alternatywnymi technologiami lekowymi.

W badaniu KEYNOTE-177 (randomizowanym badaniu klinicznym) wykazano przewagę pembrolizumabu w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oraz bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem zdefiniowanym jako opieka standardowa (komparator zagregowany).

Tym samym przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem zdefiniowanym jako opieka standardowa.

Zgodnie z powyższym oraz odpowiedzią na uwagę 1, należy uznać, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ze względu na konstrukcję badania i jego protokół brak jest możliwości wiarygodnego i bezpośredniego wnioskowania o skuteczności pembrolizumabu względem osobnych składowych zagregowanego komparatora. Poszczególne 4 małe subpopulacje mają ograniczoną moc statystyczną, a tym samym oczekiwanie osiągnięcia przewaga istotnych statystycznie w każdej z nich nie jest zasadne.



Nie ma również możliwości wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na brak odpowiednich badań dla komparatorów. Takie ograniczenie nie powinno jednak skutkować podważaniem wyników badania RCT III fazy i nie powinno prowadzić do wniosku o braku różnic klinicznych względem poszczególnych składowych zagregowanego komparatora.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3 Część III uwaga nr 3

Wskazanie źródeł danych: Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).

Z uwagi na przedstawienie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów, należy dołączyć ich opinie wraz z danymi osobowymi. Jednocześnie koniecznym jest dostarczenie wraz z analizami danych wewnętrznych Wnioskodawcy „IA2 HTA PEM Report_Priority1_V3”, które zostały wykorzystane w analizach.

[Redacted text block]

Raport „IA2 HTA PEM Report_Priority1_V3” zostanie przekazany przez Wnioskodawcę wraz z niniejszym uzupełnieniem analiz HTA względem minimalnych wymagań.

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, otrzymane na podstawie metaanalizy sieciowej.	5
Tab. 2. Wyniki analizy bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, otrzymane na podstawie metaanalizy sieciowej.	5
Tab. 3. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, uwzględnione w badaniu Huxley 2017.	6
Tab. 4. Wyniki skuteczności CET+FOLFIRI i PANI+FOLFIRI pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań.	7
Tab. 5. Wyniki analizy bezpieczeństwa CET+FOLFIRI vs PANI+ FOLFIRI pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań.	7

Bibliografia

Analiza ekonomiczna	Budka K., Wrona W., Niewada M. Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
Analiza kliniczna	Budka K., Mróz A., Słomska E., Wrona W., Niewada M. Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza kliniczna, Warszawa, 2022.
Analiza wpływu na budżet	Budka K., Wołyniec E., Wrona W., Niewada M. Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2022.
AOTMiT BIP	Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna [dostęp: 16.12.2021 r.].
Colucci 2005	Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. <i>J Clin Oncol.</i> 2005; 23(22): 4866-4875, doi: 10.1200/JCO.2005.07.113, indexed in Pubmed: 15939922.
FIRE-3	Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Moehler M, Scheithauer W, Held S, Miller-Phillips L, Modest DP, Jung A, Kirchner T, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. <i>Br J Cancer.</i> 2021 Feb;124(3):587-594.
GERCOR	Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. <i>J Clin Oncol.</i> 2004 Jan 15;22(2):229-37
Heinemann 2014	Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014; 15(10): 1065-1075, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4, indexed in Pubmed: 25088940.
KN177	André, T., et al. (2020). "Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer." <i>New England journal of medicine</i> 383(23): 2207-2218.
Komunikaty EMA	European Medicines Agency. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine, https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine [dostęp: 28.01.2022 r.].
Komunikaty URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 28.01.2022 r.].
NICE TA439	NICE. Technology appraisal guidance [TA439]. <i>Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer.</i> 29.03.2017 r. https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/resources/cetuximab-and-panitumumab-for-previously-untreated-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82604732556229

NICE TA709	NICE. Technology appraisal guidance [TA709]. <i>Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency</i> . 23.062021 r.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 13.01.2022 r.].
PTOK 2020	Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0030. Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.
Venook 2017	Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2017; 317(23): 2392-2401, doi: 10.1001/jama.2017.7105, indexed in Pubmed: 28632865.